

(19) **FEDERAL  
REPUBLIC OF  
GERMANY**

(12) **UNEXAMINED GERMAN  
PATENT**

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>: **C 07 D 451/12**  
**C 07 D 451/14**  
**C 07 D 453/02**  
**C 07 D 487/08**  
**C 07 D 207/08**  
**C 07 D 403/12**  
**A 61 K 31/46**  
**A 61 K 31/395**

**GERMAN PATENT AND  
TRADEMARK OFFICE**

(11) **DE 38 10 552 A1**

(21) Application no.: P 38 10 552.7

(22) Filing date: March 29, 1988

(43) Publication date: October 19, 1989

(51) // (C07D 451/12,209:18,333:60,307:82) (C07D 451/14,209:18,307:82,333:60) (C07D 487/08,209:00)A61K 9/12,31/40,31/435, C08L 71/02,A61M 11/00,31/00

(71) Applicant:  
Sandoz Patent GmbH  
7850 Lorrach, Germany

(72) Inventor:  
Rudolf K. A. Giger,  
MuttENZ, Switzerland;  
Andrea Vasella,  
Zurich, Switzerland

(54) Esters and amides of indole-carboxylic acids, benzo[b]thiophene-carboxylic acids, benzo[b]furan-carboxylic acids or 4-amino-2-methoxybenzoic acids with N-heterocyclic or N-heterobicyclic alcohols or amines, methods of synthesizing same, pharmaceutical preparations containing same and applicators for administration thereof

Compounds of the formula

A-CO-B-D

where A, B and D have the meanings given in claim 1, methods of synthesizing them and pharmaceutical preparations containing them and having an analgesic effect, in particular for treatment of migraines, as antiarrhythmics and for treatment of gastrointestinal disorders such as gastric secretion disorders, gastritis, ulcers, biliary dyskinesia, spastic colon, irritable colon, Crohn's disease, ulcerative colitis, carcinoid syndrome and diarrhea of various etiologies (e.g., bacterial diarrhea, cholangenic diarrhea, psychogenic diarrhea) and to improve gastric emptying, for treatment of gastroduodenal and gastroesophageal reflux, esophageal motility disorders, achalasia, hiatal hernias, cardiac insufficiency, gastric hypotonus, pyloric hyperplasia, paralytic ileus, Hirschsprung's disease and also for treatment of anxiety states, psychiatric disorders such as social withdrawal syndromes, manic-depressive psychoses and other psychoses as well as diseases associated with stress, vigilance attention disorders, including geriatric pathologies, and also for treatment of rhinitis and pulmonary emboli and also to improve nasal absorption of other active agents, e.g., peptides and to inhibit cytostatic-induced emesis.

### Description

This invention relates to compounds of formula I, their synthesis and the pharmaceutical preparations containing them according to claims 1 through 7.

Belgian Patents 897,117, 900,425 and 901,274 describe esters and amides of monocyclic and bicyclic, carbocyclic and heterocyclic carboxylic acids as well as their antagonistic effect on the 5-HT<sub>3</sub> receptor. Because of this property, these compounds are effective against pain and also have antiarrhythmic and antipsychotic effects; they are especially effective against migraines. Furthermore, it is also stated that these compounds are effective in eliminating the gastrointestinal disorders caused by serotonin and accelerating the emptying of the stomach.

It has now been found according to this invention that compounds of formula I according to patent claim 1, which are within the scope of the older patents cited above but are still novel, as well as their acid addition salts and quaternary ammonium salts have an effect superior to that of the compounds described in the aforementioned Belgian patents in treating the same range of indications. Moreover, it has been found that these compounds are suitable for treatment of anxiety, psychiatric disorders such as social withdrawal syndromes, manic-depressive psychoses and other psychoses as well as other diseases associated with stress, attention disorders such as geriatric conditions, for treatment of rhinitis, pulmonary embolism, for improving nasal absorption of other active ingredients such as peptides, e.g., salmon calcitonin and for inhibiting the emesis caused by cytostatics.

Groups of formulas III and V may occur in different configurations.

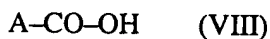
The orientation of groups III and V can be illustrated by means of an equatorial plane through the carbon atoms of the piperidyl ring, with the nitrogen atom being above the plane and the alkylene bridge beneath the plane. Groups III and V are in an  $\alpha$ -configuration if substituent B is on the same side as the alkylene bridge and beneath the plane. This corresponds to the endo orientation of tropine, etc. Substituent B is in a  $\beta$ -orientation if it is on the same side as the nitrogen atom above the plane. This is the exo orientation and the configuration of pseudotropine, etc. This endo/exo nomenclature is used below.

If R<sub>8</sub> in groups III, V, VI and VII stands for an alkyl, it is methyl in particular.

Group IV is also known as a quinuclidinyl group. It is usually a 3- or 4-quinuclidinyl, preferably a 3-quinuclidinyl.

This invention also relates to a method of synthesis of compounds of formula I as well as their acid addition salts or quaternary ammonium compounds according to the following step:

A suitable compound of formula VIII:



where A has the meaning given above, or a reactive derivative thereof or a precursor of the acid or the derivative, is reacted with a suitable compound of formula IX:



where B and D have the meanings given above, or a precursor of this compound, and the resulting compounds of formula I are obtained in the form of bases or their acid addition salts or quaternary ammonium salts.

The reaction according to this invention for synthesis of amides and esters can take place in the conventional manner for the synthesis of such compounds.

For example, the carboxyl group can be activated by converting it to a reactive acid derivative, in particular for the synthesis of amides. Suitable acid derivatives such as carboxylic acid imidazolides or N-hydroxysuccinimides can be obtained by reacting the corresponding acids with N,N'-carbonyl-diimidazole or n-hydroxysuccinimide [sic; N-hydroxysuccinimide]. Furthermore, acid chlorides obtained by reacting the corresponding acids with oxalyl chloride, for example, may also be used.

Suitable reaction temperatures are from approx. -10°C to approx. +10°C. In the case of compounds in which B stands for NH and D stands for the group IV, the reaction temperature may be up to 100°C and the reaction may take place in boiling methanol, ethanol or dioxane.

Other suitable inert organic solvents include for example, tetrahydrofuran or dimethoxyethane.

The pure endo- and exo-isomeric reaction products can be separated by known methods with the help of chromatography or by crystallization.

The compounds according to this invention may be converted to other compounds according to this invention, e.g., by known methods.

In cases where synthesis of the starting compounds is not described specifically, they are already known or they can be synthesized like known compounds, e.g., using known methods for synthesis of similar compounds.

In the methods according to this invention, precursors of the starting compounds may also be used, if desired. Such precursors must be suitable for conversion to the starting material by known methods.

The reaction may also be carried out using the precursors and other starting compounds or their precursors. The resulting compounds are converted to the compounds of this invention in a known way, e.g., by using the same reaction conditions under which the precursors can be converted to the starting compounds.

Compounds according to this invention can be isolated and purified by known methods.

Free bases of the compounds of this invention can be converted to their salts. For example, acid addition salts can be synthesized in a known way by reaction with a suitable acid and vice versa. Acids suitable for forming salts include hydrochloric acid, malonic acid, hydrobromic acid, maleic acid, malic acid, fumaric acid, methanesulfonic acid, oxalic acid and tartaric acid. Quaternary ammonium salts of the compounds according to this invention can be synthesized by known methods, e.g., by reaction with methyl iodide. It is self evident that the acid addition salts and quaternary ammonium salts of compounds of formula I are pharmacologically safe.

Temperatures in the following examples are given in degrees Celsius and are uncorrected. All the NMR spectra are given in ppm (tetramethylsilane = 0 ppm).

## Example 1

5-Bromo-1H-indole-3-carboxylic acid endo-8-methyl-u-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl ester <sup>1</sup>

(compound of formula I in which A = II, bond in position 3; R<sub>1</sub> = 5-Br; R<sub>2</sub> = H; X = NB; B = O; D = III in endo configuration; n = 2; R<sub>8</sub> = CH<sub>3</sub>)

6.35 g (45 mM) endo-3-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol (tropine) in 30 mL absolute tetrahydrofuran was treated with 17 mL of a 2 molar solution of butyllithium in hexane at 0°C to 10°C. The mixture was stirred for 30 minutes, then the hexane was removed in vacuo and replaced by a corresponding amount of tetrahydrofuran, forming the lithium salt.

6.96 g (27 mM) 5-bromoindol-3-yl-carboxylic acid chloride in 20 mL tetrahydrofuran was added to the above mixture and the resulting beige suspension was stirred overnight at 20°C. The mixture was then worked up in the usual manner by distributing it between methylene chloride and an aqueous sodium carbonate solution, yielding the title compound as a crude product which was chromatographed on silica gel (250 g), using methylene chloride containing 10% methanol and 0.5% ammonia as the eluting agent. The melting point of the resulting racemic compound was 261-262°C (methylene chloride/ethyl acetate).

In another embodiment, 5-bromoindol-3-yl carboxylic acid chloride can be reacted with N,N'-carbonyl-diimidazole, yielding the imidazolide which is then reacted with the above lithium salt at 10-15°C in tetrahydrofuran.

The following compounds of formula I are obtained by using the method described in Example 1 and suitable starting compounds:

<sup>1</sup> Translator's note: The "u" in "5-bromo-1H-indole-3-carboxylic acid endo-8-methyl-u-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl ester" should probably be an "8" as done elsewhere: "5-bromo-1H-indole-3-carboxylic acid endo-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl ester"

Example	A = II		X	Bond in position of		Group of formula	R <sub>4</sub>	Configuration	Melting point (°C)
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>		A	B				
2 (+)	H	H	NH	3	O	IV	Bond in 3	-	246-247 (decomp.) (HCl salt)
3	H	2-Me	NH	3	NH	IV	Bond in 3	-	285-287 (decomp.) (HCl salt)
4	H	H	NH	3	O	III	n = 2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	298-300 (decomp.) (HCl salt)
5	H	H	NH	4	NH	IV	Bond in 3	-	292-294 (decomp.)
6	H	H	S	3	NH	IV	Bond in 3	-	189-190
7	H	H	NMe	3	NH	IV	Bond in 3	-	203-205
8	H	H	NH	3	NH	IV	Bond in 3	-	288-290 (decomp.)
9	H	H	NH	3	O	IV	Bond in 4	-	300 (decomp.)
10	H	2-Isopropyl	S	3	O	III	n = 2	CH <sub>3</sub>	91
11	Methyl iodide of compound no. 10								285
12 (-)	H	H	NH	3	O	IV	Bond in 3	-	245-246 (decomp.) (HCl salt)
13	H	2-Me	NH	3	O	III	n = 3	H	286-287 (decomp.) (HCl salt)
14	H	2-Cl	NH	3	O	III	n = 2	CH <sub>3</sub>	239-241 (decomp.)
15	H	2-Cl	NH	3	O	III	n = 3	H	241-242 (decomp.)
16	5-OH	H	NH	3	O	III	n = 2	CH <sub>3</sub>	260-262 (decomp.)
17	H	H	NH	3	O	III	n = 3	CH <sub>3</sub>	210-212 (decomp.)
18	H	H	S	3	O	III	n = 3	CH <sub>3</sub>	285-286 (decomp.) (methyl iodide)
19	H	H	NH	2	O	III	n = 3	CH <sub>3</sub>	254 (HCl salt)
20	H	H	NH	7	O	III	n = 3	CH <sub>3</sub>	152-153
21	H	H	NH	3	NH	III	n = 3	CH <sub>3</sub>	259-261 (decomp.)
22	H	H	NH	6	O	III	n = 3	CH <sub>3</sub>	132-133
23	H	2-CH <sub>3</sub>	S	3	O	III	n = 2	CH <sub>3</sub>	118
24	H	2-CH <sub>3</sub>	S	3	O	III	n = 3	CH <sub>3</sub>	94
25	H	H	S	3	O	III	n = 2	CH <sub>3</sub>	274-276 (HCl salt)
26	5-F	H	NH	3	O	III	n = 2	CH <sub>3</sub>	298 (HCl salt)
27	H	H	NH	3	O	VI		CH <sub>3</sub>	179-180
28 (+)	5-F	H	NH	3	O	V	Z = OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	275-276 (HCl salt)
29	H	H	NH	4	O	V	Z = OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	230-232 (HCl salt)
30	H	H	S	3	O	VII		CH <sub>3</sub>	171-173 (HCl salt)
31 (+)	H	H	NH	3	O	V	Z = OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	96-98 (maleate)
32 (-)	H	H	NH	3	O	V	Z = OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	88-90 (maleate)
33	6-OCH <sub>3</sub>	H	S	3	O	VII		CH <sub>3</sub>	45
34	H	H	O	3	O	III	n = 2	CH <sub>3</sub>	276-278 (hydrochloride)
35	NHCH <sub>3</sub>	H	-	-	O	III	n = 3	H	214-217 (fumarate)
36	NHCH <sub>3</sub>	J	-	-	O	III	n = 3	H	240-241 (fumarate)
37	NH <sub>2</sub>	H	-	-	O	III	n = 3	H	206-208 (decomp.) (HCl salt)
38	NH <sub>2</sub>	J	-	-	O	III	n = 3	H	252-253 (decomp.) (HCl salt)

Compounds are racemates unless labeled as optically active by the signs (+) or (-).  
The base form is indicated unless stated otherwise with respect to a salt.

The compounds according to this invention are pharmacologically active and therefore can be used as pharmaceuticals for therapeutic purposes, for example.

In particular, the compounds according to this invention have an antagonistic effect on the 5-HT<sub>3</sub> receptor (serotonin receptor), which can be determined with the help of standard tests. For example, in a test described by Riccioppo Neto in *European Journal of Pharmacology* (1978) 49, 351-356, it is observed that the compounds of this invention inhibit the effect of serotonin on the level of the action potential of C fibers on isolated vagus nerve of the rabbit under conditions that make it possible to differentiate between the action potentials occurring in the myelin-containing nerve fibers (A fibers) and in the small fibers that do not contain myelin (C fibers), as described by B. Oakley and R. Schater in *Experimental Neurobiology, A Laboratory Manual*, University of Michigan Press, 1978, pp. 85 to 96. Serotonin itself has a selective effect on the C fibers and reduces the amplitude of the action potential in these fibers in a dose-dependent relationship. The effect of serotonin is not inhibited by known 5-HT<sub>3</sub> antagonists such as metiteptin [?], methysergide, BOL-148, etc., which are assumed to block D receptors for serotonin but not M receptors (see Gaddam and Picarelli, *British Journal of Pharmacology* (1957), 12, 323-328). Therefore, it seems that serotonin reduces the level of the action potential of the C fibers under the influence of the 5-HT<sub>3</sub> receptors present on these fibers.

This effect can be determined by plotting a dose-effect curve for serotonin ( $10^{-7}$  to  $5 \times 10^{-6}$  M). After the action potential of the nerve has stabilized, the serotonin is washed out, and as soon as the C fiber action potential has reached the original amplitude, the compound to be tested is incubated in a concentration of approx.  $10^{-18}$  M to approx.  $10^{-8}$  M with the nerve for 30 to 60 minutes. Various serotonin concentrations (usually  $10^{-7}$  mol to approx.  $10^{-4}$  mol) are then used together with the compound to be tested according to this invention, which is present in concentrations that were present during the preincubation period.

The 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists according to this invention either completely block the effect of serotonin (noncompetitive antagonist) or cause a parallel shift in the serotonin effect curve to the right, i.e., higher concentrations of serotonin are needed (competitive antagonist). The  $pD'_2$  value and the  $pA_2$  value can be obtained by known methods.

Another method of determining the 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonism is a test in which the inhibition of the effect of serotonin on isolated rabbit heart is measured by the method described by J. R. Fozard and A. T. Mobarok Ali, *European Journal of Pharmacology* (1978), 49, 109-112, in concentrations of  $10^{-13}$  to  $10^{-6}$  M. The  $pD'_2$  and  $pA_2$  values can be calculated from this by known methods.

The effect of compounds according to this invention as 5-HT<sub>3</sub> antagonists in treatment of pain is confirmed in the so-called hot plate test in doses of 0.1 to 100 mg/kg s.c. or p.o.

Another test can be performed on humans to determine the 5-HT<sub>3</sub> antagonism of the compounds in concentrations of 10<sup>-8</sup> M. In this case, a vesicle is produced on the forearm of test subjects by applying cantharidine. Pain is induced as soon as serotonin comes in contact with the subcutaneous skin of the vesicle, and this pain can be estimated. The intensity of this pain is proportional to the amount of serotonin administered. This method is described in detail by C. A. Keele and D. Armstrong in *Substances Producing Pain and Itch*, Edward Arnold, London, 1964, pp. 30-57. This pain inducing effect of serotonin cannot be inhibited by serotonin D receptor antagonists such as lysergic acid diethylamide or its bromine derivatives, and therefore it is assumed that this pain is caused by the 5-HT<sub>3</sub> receptors.

According to test described here, the area under the curve is measured instead of measuring the peak amplitude of the effects. The area under the curve is plotted by means of linear integrator which is connected to a pain indicator and the plot is confirmed by the test subject. With an increase in the concentration of serotonin, a cumulative dose-effect curve is obtained for serotonin. As soon as there is no further effect after administration of more serotonin, the serotonin is washed out and the vesicle is incubated with a physiological buffer solution for at least 40 minutes before administering the compound according to this invention, e.g., the preferred compounds of Examples 1 or 16. The test compound is preincubated with the subcutaneous tissue beneath the vesicle for 30 minutes at concentrations of 10<sup>-8</sup> M before administering various concentrations of serotonin. The pA<sub>2</sub> values can be obtained from these results in a known manner.

The compounds according to this invention can be used as 5-HT<sub>3</sub> antagonists, especially in treatment of pain, specifically migraines, cluster headaches, trigeminal neuralgia and in treatment of cardiovascular disorders, e.g., for prevention of sudden death, and also as antipsychotics.

To achieve the above-mentioned therapeutic effect, daily doses of 0.4 to 400 mg of the compound according to this invention are indicated, preferably administered two to four times a day in doses of 0.1 to 200 mg or in a sustained-release form.



The compounds according to this invention also have an antiarrhythmic effect, as indicated by their 5-HT<sub>3</sub> antagonistic effect in standard tests. For example, these compounds inhibit the arrhythmia induced by norepinephrine in anesthetized rats. In this test, norepinephrine infusions of 3 to 10 micrograms are administered per kilogram of animal body weight until an arrhythmic phase lasting longer than ten seconds is detected with the help of ECG measurements. After monitoring three successive doses of norepinephrine, the compound according to this invention is administered in doses of 10 to approx. 500 micrograms per kilogram of body weight of the animal, followed by another dose of norepinephrine. It is found here that the arrhythmic phase is reduced or suppressed, depending on the test compound.

Therefore, the compounds according to this invention are indicated for use as antiarrhythmics. The dose to be administered each day should be approx. 0.8 to approx. 500 mg, preferably divided into two to four daily doses or unit doses, each containing 0.2 to approx. 250 mg, or it may be administered in a sustained-release form.

However, the compounds according to this invention are also suitable for treatment of gastrointestinal disorders such as gastric secretion disorders, gastritis, ulcers, dyskinesia of the biliary tract, spastic colon, irritable colon, Crohn's disease, ulcerative colitis, carcinoid syndrome and diarrhea of various etiologies (e.g., bacterial diarrhea, cholangenic diarrhea, psychogenic diarrhea) and also to improve stomach emptying, for treatment of gastroduodenal and gastroesophageal reflux, esophageal motility disorders, achalasia, hiatal hernias, cardiac insufficiency, gastric hypotonus, pyloric hyperplasia, paralytic ileus, Hirschsprung's disease.

The effect of compounds according to this invention in treatment of gastrointestinal disorders, gastric secretion disorders, gastritis, ulcers, dyskinesia of the biliary tract, spastic colon, irritable bowel, Crohn's disease, ulcerative colitis, carcinoid syndrome and diarrhea of different etiologies (e.g., bacterial diarrhea, cholangenic diarrhea, psychogenic diarrhea) has been manifested in pharmacological studies in which the inhibiting effect of 5-HT<sub>3</sub> antagonists on the serotonin induced gastrointestinal motility and secretion is tested.

One experimental setup measures the inhibition of contractions in isolated longitudinal muscle strips of the guinea pig, where the contractions are induced by serotonin and inhibited by 5-hydroxy-1H-indol-3-yl-carboxylic acid endo-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octy-3-yl ester (compound of Example 16, referred to below as compound A), which is a typical representative

of compounds according to this invention.

#### Isolating the material

Preparation of the longitudinal muscle strip of the guinea strip with adhering plexus myentericus

Male guinea pigs (200-400 g) were sacrificed by a blow to the head and exsanguinated. A portion of the small intestine approx. 2 cm from the ileocecal valve was removed. The mesenterium was removed carefully and the ileum was inverted over a glass rod. The longitudinal muscle layer was severed with a scalpel and prepared by rubbing tangentially with a cotton swab.

#### Performing the test

Longitudinal muscle strips 3 to 4 cm long were placed in a bath containing a Tyrode solution at a temperature of 37°C and a stream of oxygen containing 5% carbon dioxide was passed through it. The Tyrode solution contained the following ingredients (in mmol/L):

NaCl 137.0; CaCl<sub>2</sub> 1.8; KCl 2.7; MgCl<sub>2</sub> 1.05; NaHCO<sub>3</sub> 11.9; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.4; glucose 5.6.

The strips were exposed to a resting strain of 500 mg. Contractions were recorded with the help of an isotonic pendulum lever. After an equilibrium was established (for 30 minutes), carbachol was added in a concentration suitable to induce a reaction at intervals of ten minutes until a constant effect was achieved.

#### Preparing concentration-reaction curves

Non-cumulative concentration reaction curves were prepared on the basis of the reactions obtained by adding increasing concentrations of serotonin to the organ bath at intervals of at least 15 minutes. Tissue was brought in contact with each concentration of serotonin for one minute. Each strip was used to obtain only two concentration-reaction curves: the first for serotonin alone and the second for serotonin in the presence of an inhibition-inducing concentration of the respective antagonist, i.e., compound A. Each strip thus served as its own control. Antagonists are allowed to act on the tissue for approx. ten minutes before adding the serotonin. The values obtained by contractions on different preparations were plotted as percentage amounts of the maximum reaction to serotonin, yielding a logarithmic concentration-reaction curve. Inhibition

constants were expressed in the form of  $pA_2$  values which were determined graphically by conventional methods (Arunlakshana and Schild, 1959; MacKay, 1978).

The serotonin-induced contraction was inhibited completely by adding compound A in a concentration of  $10^{-6}$  mol/L.

Another experimental setup measured the inhibition of the secretion induced by cholera toxin by compound A.

#### Materials and experimental preparation

Male NMRI mice weighing 20 to 30 g were kept fasting for 24 hours but were allowed water ad libitum. One hour before administering the cholera toxin, the animals were pretreated with compound A in a dose of 300  $\mu$ m/kg by i.p. administration.

#### Performing the experiment

Each animal received 200  $\mu$ g cholera toxin administered orally with a stomach probe, washed down with 2 mL Tyrode solution (see above). Three hours after the first dose, compound A was administered again. Four hours after beginning the experiment, the animals were sacrificed and the contents of their intestines were weighed.

0 hours	1 hour	3 hours	4 hours
Administration	Administration	Administration	Sacrifice
of compound A	of cholera toxin	of compound A	of animals

The intestinal content is usually increased under the influence of cholera toxin. This process is approx. 50% prevented by administering compound A in a dose of 300  $\mu$ g/kg. Increasing the dose of compound A does not result in any further reduction in intestinal content.

The compounds according to this invention, e.g., compound A, which may be in the form of the free bases or their acid addition salts or quaternary ammonium salts, inhibited the serotonin-induced gastrointestinal motility and secretion in the above experiment when the compounds

according to this invention were administered in doses of 0.03 to 1.0 mg/kg body weight of the animal in the case of i.v. administration and in doses of 0.1 to 3.0 mg/kg animal body weight for oral administration.

In another experimental setup, inhibition of the 5-hydroxytryptophan-induced increase in intestinal motility by compound A is measured.

#### Materials and preparation for the experiment

Feed was withheld from male NMRI mice (weight 18-32 g) 20 hours before beginning the experiment. Drinking water was not limited. A grating was used to separate the animals from their bedding material and feces. At the beginning of the experiment, the animals were kept in individual cages, and then drinking water was also withheld.

At the beginning of the experiment, all the animals were pretreated with compound A or with a saline solution (controls). The substance was administered intraperitoneally in an injection volume of 0.1 mL/10 g. Thirty minutes after this pretreatment, 5-HTP or saline solution (controls) was administered intraperitoneally (injection volume 0.1 mL/10 g). Immediately thereafter, an activated carbon slurry was administered orally (10% suspension in water; 0.1 mL/10 g). The animals were sacrificed 45 minutes after the beginning of the experiment. The large and small intestine from the stomach from to the rectum was removed. For each animal, the transit distance is determined, i.e., the distance traveled by the front of the active carbon suspension in the intestine. This distance is given in percentage based on the total length from the stomach to the rectum and is expressed as percentage transit. Each different treatment method is repeated on at least three animals. The individual transit values are averaged.

The intensity of the effect is indicated by the  $ED_{50}$  which is the dose capable of causing a 50% reduction in the increased motility caused by 5-HTP. The  $ED_{50}$  is determined graphically.

Compounds according to this invention inhibit the increased gastrointestinal motility caused by serotonin (formed from 5-hydroxytryptophan) in the above experiment when these compounds are administered in doses of 0.05-1.0 mg/kg animal body weight in the case of i.v. administration or in doses of 0.1-30 mg/kg in the case of oral administration.

It is also an advantage that the basal non-stimulated motility is not inhibited by these compounds

even in very high doses (56 mg/kg).

Compounds according to the present invention have an especially advantageous and specific effect in accelerating gastric emptying, and therefore they are also suitable for treating gastroduodenal and gastroesophageal reflux, esophageal motility disorders, achalasia, hiatal hernias, cardiac insufficiency, gastric hypotonus, pyloric hyperplasia, paralytic ileus and Hirschsprung's disease.

This effect is apparent in a comparison of compound A above with the known compound metoclopramide (*Merck Index* 1976, ref. 6018; referred to below as compound B) in the *in vitro* experiment to influence contraction of smooth muscles of the stomach and in the *in vivo* experiment to improve gastric emptying.

The *in vitro* experiment was conducted as described below:

Food was withheld overnight from male Dunkin-Hartley guinea pigs weighing 340 to 450 g and then the animals were sacrificed by a neck incision. The stomachs were removed and placed in a Krebs-Henseleit solution (NaCl 118.0; KCl 4.75;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  1.2;  $\text{MgSO}_4$  1.2;  $\text{CaCl}_2$  2.5;  $\text{NaHCO}_3$  25.0 and glucose 10 mM). Segments (approx. 20 mm long, 3 to 4 mm wide) were prepared by making a shallow incision; these segments are suitable for investigating changes in tension in the circular muscle layer. The tissue sections were then placed in 30 mL of an organ bath containing an oxygenated Krebs-Henseleit solution (95%  $\text{O}_2$ , 5%  $\text{CO}_2$ ) at 37°C.

One gram of tension was applied to the tissue, which was then left for 45 to 60 minutes to allow an equilibrium to become established before performing the electrical stimulation. Intramural stimulation was achieved with platinum wire electrodes mounted at a distance of approx. 5 mm, current being supplied by a Farnell stimulator. Changes in tension were detected with the help of a Grass tension transmitter and plotted on a multichannel Grass recorder.

#### Experimental design

Frequency-reaction curves were first plotted in the absence of any active ingredient and then in the presence of a potential active ingredient with a pretreatment time of 45 minutes. The second curve was based on the first to ascertain the degree of potentiation or antagonism. Tissue was

stimulated for 30 seconds at five-minute intervals. Fresh tissue was used to detect interactions with the antagonists. Suitable solvent control tests were performed throughout all the studies.

#### Statistical analysis

Reactions were measured as changes in degree of tension, but to facilitate a comparison between the respective tests, the data was presented with the change expressed as a percentage value.

#### *In vivo* experiments

##### Measurement of gastric emptying

Feed was withheld from the animals 14 hours before measuring their gastric emptying. The experiment was conducted under low light, low noise and low disturbance conditions and only by experimenters who had been in daily contact with the guinea pigs and who had also performed the initial training to adapt the guinea pigs to the handling. Accordingly, the animals were subjected to the least possible stress in this experiment.

Gastric emptying was measured by localization of Kodak plates (NS-2 T, 13 × 18 cm) from polystyrene-covered barium sulfate spheroids (approx. 30 with a diameter of 1 mm) by means of x-rays (50 KV, 30 mA, 0.5-0.8 s). The plates were swallowed by the guinea pigs after being placed in the posterior portion of the animal's mouth in 0.2 mL 1% carboxymethylcellulose with 0.05 mL glycerin to induce rapid voluntary swallowing. The passage of the spheroids was followed for three to four hours. During this period of time, the animals were kept in their cages and were removed only five minutes before the test with x-rays (at 30- to 60-minute intervals). Then they were kept in a holding cage made of plexiglass where they were secured comfortably in a fixed position. The holding cage was well dimensioned (33 × 15 cm and 13 cm high) to hold a guinea pig weighing 450 to 550 g between foam-lined sides, and an animal trained to enter the cage would do so and would remain there calmly without being stressed during the treatment with x-rays.

#### Experimental plan

Gastric emptying was determined as the number of spheroids having left the stomach. Six guinea pigs were used for each dosage unit of active ingredient, and results were compared with results

obtained on guinea pigs that had received only the appropriate vehicle substance. The significance of the differences between active ingredient results and control results is determined by using the Mann-Whitney U test. The mean standard deviation (SEM) is calculated from the original data.

#### Active ingredients

Compound A mentioned above is used in the form of a hydrochloride and compound B as a monohydrochloride. The salts are dissolved in distilled water for the purpose of the test.

#### Results

##### *In vitro* experiments

Field stimulation of circular muscle obtained from the stomach of the guinea pig produces frequency-dependent contractions. The contractions are increased by both compound A and compound B. Compound A is at least 100 times more effective than compound B.

##### *In vivo* experiments

Gastric emptying is improved by i.p. administration of compounds A and B, but compound A is at least 50 times more active than compound B in this experiment.

#### Evaluation of results

Results of the above experiments indicate that compound A of the present patent application has a superior effect in the tests conducted here. Compound A was not only highly effective in the tests that were performed here, but is also characterized by an almost complete absence of adverse effects.

Compounds according to this invention which may be used in the form of free bases or acid addition salts or quaternary ammonium salts in the above experiments improve gastric emptying in the guinea pig in doses of 0.03 to 1.0 mg/kg animal body weight in the case of i.v. administration and in doses of 0.1 to 10.0 mg/kg body weight in oral administration.

For use of the compounds according to this invention for treatment of gastrointestinal disorders, etc., and for improving gastric emptying, the dose of the compounds according to this invention and their acid addition salts or quaternary ammonium salts depends on the compound used, the form of administration and the desired treatment. In general, however, satisfactory results are achieved by administration of daily doses of approx. 0.01 to approx. 10 mg/kg animal body weight, with the substance being administered in smaller doses two to four times a day or in sustained release form. For larger mammals, the amount administered each day should be from approx. 0.5 to 599 mg, preferably 20 to 100 mg, especially 20 to 40 mg. Forms of administration suitable for oral use should contain from 20 to 100 mg of the compounds according to this invention or their acid addition salts or quaternary ammonium salts together with solid or liquid pharmaceutical vehicles or diluents, and they should be administered two to four times a day.

Compounds according to this invention are generally tolerated well. These compounds also do not have any mutagenic effect in the Ames test.

The suitability of the compound summarized by formula I and their acid addition salts and quaternary ammonium salts for treatment of psychiatric disorders can be deduced from the results of the following tests.

#### Study A

A male mouse which has been placed as an invader in a cage already occupied by an adult male mouse raised domestically will exhibit only minor signs of social activity and will assume a strong defensive posture. Benzodiazepines and similar compounds increase the socialization behavior of the invading mouse in such a situation (Dixon, *Triangle* 21, 95-105, 95-105 [sic] (1982); M. Krsiak, *British Journal of Pharmacol.* 55, 141-150 (1975)). In doses of 0.1 to 1 mg/kg, compounds of formula I increase social activity aimed at adaptation.

#### Study B

Using a slightly modified method in comparison with study A and a larger cage which allowed greater freedom of movement for the mice, it was found that compound A increased the social behavior of the invading mouse 45 minutes after i.p. administration in doses of 0.01 to 100 µg/kg.



## Study C

The situation described in study A was modified by arranging an encounter between male mice from which food had been withheld for six hours. It was found that when the compounds summarized by formula I and their acid addition salts and quaternary ammonium salts were administered in doses of 0.01 to 1 mg/kg, they prolonged the behavior aimed at socialization (K. Hausamann, A. K. Dixon, *Physiol. Behav.* 1982, 28,743-745).

## Results of studies A, B and C

In the studies described here, the compounds summarized by formula I as well as their acid addition salts and quaternary ammonium salts improved the social relations of the experimental animals in such situations where stress would normally prevent such behavior. Accordingly, the results of these experiments show that the compounds summarized by formula I as well as their acid addition salts and quaternary ammonium salts are suitable for compensating for the impairment in social tolerance caused by stress.

## Study D

A tense anticipatory posture in the mouse is a sign of an ambivalent conflict situation and is inhibited by presumed anxiolytics (H. P. Kasermann, *Psychopharmacology* (1986), 89:31-37). When administered two hours in advance, compounds of formula I and their acid addition salts and quaternary ammonium salts shorten the duration of the tense anticipatory posture of mice placed on an elevated platform. It can be concluded from this that these compounds are capable of reducing the nonspecific anxiety occurring under stress-related conditions, and thus they have an anxiolytic action.

## Study E

Mice placed in a new environment, e.g., being moved from one room to another by means of a car due to overpopulation, show elevated plasma corticosterone levels which can be reduced by benzodiazepines and barbiturates (R. A. Lahti, C. Borsulm *Res. Comm. Chem. Path. Pharm.* 11:595-603, G. Le Fur et al., *J. Pharm. exp. Ther.* 211:305-308). Compounds of formula I and their acid addition salts and quaternary ammonium salts lower stress-induced corticosterone

levels when administered orally in doses of 0.1 to 10 mg/kg. Compound A reduces the stress-induced corticosterone level in oral doses of 1 to 10 mg/kg, while doses of 0.1 to 0.3 mg/kg increase plasma levels of this hormone. Thus, the profile of compounds of formula I resembles that of diazepam in this experiment.

In summary, results of these studies show that compounds of formula I and their acid addition salts and quaternary ammonium salts promote socialization behavior in stressful situations. This suggests that these compounds can be used to treat anxiety states and psychiatric disorders where treatment of social withdrawal symptoms, manic-depressive psychoses and other stress-related disorders seems indicated. The increase in corticosterone level also indicates that these compounds improve alertness, and this suggests a possible use in treatment of disorders in alertness such as those occurring in geriatric conditions, for example.

The daily doses of the compounds to be administered for the indications depend on the type and severity of the disorders treated. A suitable dosage range, as suggested by the results of these studies, would be approx. 0.01 to approx. 50 mg/kg per person per day in a single dose or in multiple divided doses.

When used for treatment of psychiatric disorders, compounds of formula I and their salts can be administered in the usual manner, in particular enterally, preferably orally, e.g., in the form of tablets and capsules, or parenterally in the form of injection solutions or suspensions. Suitable pharmaceutical vehicles and diluents for oral administration include polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone, mannitol, lactose, etc., granulation aids and substances that accelerate disintegration such as starch and alginic acid, binders such as stearic acid and gelatin, lubricants such as magnesium stearate, stearic acid and talc. Suspensions may contain preservatives such as ethyl *p*-hydroxybenzoate, suspension media such as methylcellulose, surfactants, etc. The parenteral forms are preferably buffered aqueous solutions (pH between 4 and 5).

For treatment of rhinitis, pulmonary emboli and to improve nasal absorption of other active ingredients such as peptides, it is expedient to administer the compounds of formula I and their acid addition salts and quaternary ammonium salts through the nasal mucosa.

The nasal route creates a simple method of administration which rapidly leads to the desired goal and can be performed easily by the patients themselves, e.g., by administering a liquid nasal

preparation such as a nasal spray or droplet solution with the help of a nasal applicator or by inserting a gelatin-like sponge impregnated with the active ingredient or by spraying the powdered pharmaceutical preparation into the nasal cavities.

In the liquid nasal form of administration, the compounds of formula I and their acid addition salts and quaternary ammonium salts should be present in an amount of 1% to 30%, preferably 5% to 20%, especially 10% to 15% (w/v).

In production of liquid nasal forms of administration in particular, the risk of contamination with pathogens or other unwanted microorganisms should always be taken into account. Finding a suitable, completely compatible preservative to prevent contamination with pathogens or other unwanted microorganisms is a problem in production of nasal forms of administration. This is especially critical for nasal pharmaceutical preparations where the risk of contamination is especially high. The preservative should not only be capable of preventing initial contamination, e.g., during formulation and bottling of the preparation in containers, but must also prevent any further possible contamination during use, especially if multiple uses are required with a single container/applicator. There are problems in particular in cases where a nasal applicator, for example, is stored for several months after use before being used again, which is often the case. During this phase, the preservative may become inactivated, e.g., due to adsorption on the inside walls of the applicator, due to heat degradation or, if the preservative is somewhat volatile, it may escape from the applicator. There is also the risk that during the actual use phase (in the case of multiple doses with a single applicator, this phase may cover a period of several days or even several weeks), the applicator may leak or otherwise allow penetration of unwanted microorganisms or other germs from the atmosphere or from the nasal cavities into the applicator. In addition, the formulation may be exposed to high temperatures for short periods of times, e.g., during shipping and storage.

In addition to the problems mentioned above, a liquid nasal form of administration should also be tolerated well, especially at the direct site of administration.

The liquid nasal form of administration should not irritate the nasal mucosa (e.g., it should not cause any significant irritation) nor should it cause any substantial reduction in ciliary motion frequency.

It has now surprisingly been found according to this invention that liquid forms of administration suitable for nasal use containing the compounds of formula I and their acid addition salts or their quaternary ammonium salts are suitable for meeting the high standards of stability and safety for nasal administration and for use in nasal spray applicators, and these preparations which can be administered in multiple doses (pump sprays), i.e., in applicators capable of dispensing a number of individual doses over a period of several days or weeks, for example, can be obtained by using benzalkonium chloride as the preservative. It has surprisingly also been found that use of benzalkonium chloride, even at the low concentrations required to preserve the preparation, has a positive effect on nasal absorption of compounds of formula I and their acid addition salts as well as their quaternary ammonium salts and can increase the initial bioavailability of the compounds in nasal administration.

Accordingly, this portion of the present invention concerns in a first aspect a liquid nasal form of administration which contains:

- 1) compounds of formula I and their acid addition salts and quaternary ammonium salts,
- 2) a preservative, especially benzalkonium chloride and
- 3) a liquid diluent or a vehicle suitable for use on nasal mucosa.

The amount of benzalkonium chloride in the compositions according to this invention preferably amounts to approx. 0.002 to approx. 0.02, especially approx. 0.01% (w/v) of the total preparation.

According to this invention, the forms of administration mentioned above may be administered in the form of droplets or as a spray on the nasal mucosa. As described below, however, they are preferably administered as a spray, i.e., as finely dispersed droplets. Another possibility of bringing the liquid nasal form of administration mentioned above in contact with the nasal mucosa is to impregnate a gelatinous sponge (Spongostan) with it and then insert the sponge into a nasal cavity.

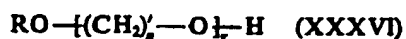
Water (pharmaceutical grade) is preferably used as the liquid diluent or vehicle. An aqueous saline solution is especially preferred. The liquid nasal forms of administration according to this invention are formulated in such a way that they permit administration through the nasal mucosa. To this end, minimal quantities of other desired components or excipients such as additional

preservatives or ciliary stimulants such as caffeine may also be present.

Liquid nasal forms of administration according to this invention preferably have a pH of 5.5 to 6.

Liquid nasal forms of administration should also have a suitable viscosity and isotonicity. They preferably have an osmotic pressure of approx. 260 to approx. 380 mOsm per liter. The desired viscosity of the preparations according to this invention will depend on the respective form of administration, e.g., whether nasal droplets or a nasal spray is administered. In the case of nasal droplets, a viscosity of approx.  $2 \times 10^{-3}$  Pas to approx.  $40 \times 10^{-3}$  Pas is suitable. For nasal sprays, a viscosity of less than  $2 \times 10^{-3}$  Pas is suitable.

The liquid nasal forms of administration may of course also contain other ingredients, especially conventional pharmaceutical surfactants. In this connection and as another aspect of the present invention, it has been found that the use of surface-active compounds in nasal administration of the compounds according to this invention increases their absorption through the nasal mucosa and also improves the initial bioavailability. In this case, nonionic surfactants such as polyoxyalkylene ethers of higher alcohols, e.g., those of general formula XXXVI are preferred:



where RO denotes a higher alcohol group, especially a higher alkanol such as lauryl alcohol or cetyl alcohol or an alkylphenol or a sterol, especially lanosterol, cholesterol OR dihydrocholesterol, where mixtures of two or more such ethers are preferred. Preferred polyoxyalkylene ethers that can be used for the present invention include polyoxyethylene and polyoxypropyl ether (i.e., where  $n'$  in the formula is 2 or 3), especially lauryl, cetyl and cholesteryl polyoxyethylene ethers and polyoxypropylene ethers, as well as mixtures of two or more such ethers.

Especially suitable polyethers for use according to this invention are those in which the average of the recurring units in the polyoxyalkylene part ( $x$  in the above formula) is between 4 and 75, especially between 8 and 30, and most especially between 16 and 26. The polyethers may be obtained by known methods. A large selection of such products are available commercially and are marketed, for example, by the company Amerchol under the brand names Solulan®, by the companies KAO Soap, ICI and Atlas under the brand names Emalex®, Brij® and Laureth® and by the company Croda under the brand name Cetomacrogol®.

Examples of polyoxyalkylene ethers suitable for use according to this invention include, for example, those listed below (POE = polyoxyethylene ether; POP = polyoxypropylene ether;  $x$  = average of the recurring units in the POE/POP part):

1. Cholesteryl ether:
  - 1.1 Solulan® C-24 - POE,  $x = 24$
2. Ethers of lanolin alcohols:
  - 2.1 Solulan® 16 - POE,  $x = 16$
  - 2.2 Solulan® 25 - POE,  $x = 25$
  - 2.3 Solulan® 75 - POE,  $x = 75$
  - 2.4 Solulan® PB-10 - PPE,  $x = 10$
  - 2.5 Solulan® 98 - POE,  $x = 10$  - partially acetylated
  - 2.6 Solulan® 97 - POE,  $x = 9$  - completely acetylated
3. Lauryl ethers:
  - 3.1 Emalex® 709/Laureth® 9 - POE,  $x = 9$
  - 3.2 Laureth® 4/Brij® 30 - POE,  $x = 4$
  - 3.3 Laureth® 23/Brij® 35 - POE,  $x = 23$
4. Cetyl ether:
  - 4.1 Cetomacrogol® - POE,  $x = 20$  to  $24$

Lauryl alcohols are also known as lanolin alcohols and are mixtures of cholesterol, dihydrocholesterol and lanosterol.

Preferred polyethers for use according to this invention are cholesteryl polyoxyethylene ethers, i.e., polyethers of formula XXXVI, where  $n' = 2$  and RO is a cholesteryl group, especially polyethers in which the number of recurring units in the polyethylene part is 16 to 26, especially approx. 24.

Such polyethers are preferably free of impurities, especially other polyoxyalkylene ethers. They preferably contain at least 75%, especially at least 85%, and most especially at least 90% (by weight) of the pure cholesteryl polyoxyethyl ether.

If a surfactant such as a polyoxyalkylene ether is used, the amount present in the compositions according to this invention will depend on the specific surfactant used, the form of administration

(e.g., droplets or spray) and the desired effect.

In general, the amount of surfactant used is between approx. 2.0 and approx. 200 mg/mL (preferably up to approx. 100 mg/mL, especially up to approx. 20 mg/mL), especially between approx. 5 and approx. 30 mg/mL (preferably up to approx. 15 mg/mL) and most especially approx. 10 mg/mL.

For nasal administration, the liquid nasal forms of administration are preferably placed in an applicator which is provided with a device which permits application of the composition to the nasal mucosa, e.g., in a nasal spray applicator.

Such applicators are known per se and include those which are suitable for administration of liquid preparations in the form of droplets or sprays to the nasal mucosa. Since the dosage of compounds of formula I and their acid addition salts and quaternary ammonium salts must be as accurate as possible, use of spray applicators where the quantity administered is controlled accurately is generally preferred. Suitable applicator devices include, for example, atomizers such as pump atomizers or spray cans. In the latter case, the applicator will contain a composition according to this invention plus a propellant suitable for use in a nasal spray applicator. The atomizer applicator is provided with a suitable spray device which facilitates application of the composition to the nasal mucosa. Such devices are known in general.

The container, e.g., a nasal spray applicator, may contain an amount of the composition which is sufficient for a single nasal dosage or for administration of multiple doses, e.g., over a period of several days or weeks. The quantity of individual doses will preferably correspond to the doses given above.

This invention thus also relates to:

A<sup>V</sup>. an applicator containing a liquid nasal form of administration which contains the following components:

1) compounds of formula I and their acid addition salts, as well as their quaternary ammonium salts,

2) a preservative, especially benzalkonium chloride, and

3) a liquid diluent or a vehicle suitable for administration to the nasal mucosa,

where the applicator is provided with a spray device which permits application of the

pharmaceutical composition to the nasal mucosa, and

B<sup>V</sup>. a method of administering compounds of formula I and their acid addition salts as well as their quaternary ammonium salts to people requiring such treatment, characterized in that a pharmaceutical preparation suitable for nasal administration contains components 1, 2 and 3 as defined above under A<sup>V</sup> plus optionally a surfactant; these compounds are administered by nasal administration to a person requiring such treatment.

Applicators as defined above include preferably spray applicators for nasal use. They preferably permit administration of the preparation contained in them in individual doses of approx. 0.05 mL to approx. 0.15 mL, e.g., approx. 0.1 mL.

Suitable compositions as well as the individual components 1, 2 and 3 for use in an applicator include those described above. Doses suitable for use by method B<sup>V</sup> according to this invention also correspond to the doses indicated previously.

Furthermore, this invention relates to a method of preparation of a liquid nasal form of administration containing:

- 1) compounds of formula I and their acid addition salts as well as their quaternary ammonium salts,
- 2) a preservative, especially benzalkonium chloride, and
- 3) a liquid diluent or a vehicle suitable for administration to the nasal mucosa plus optionally a surfactant suitable for application to the nasal mucosa,

where this method is characterized in that the components are mixed together thoroughly and, if desired, the resulting preparation is placed in an applicator equipped with a spray device that permits administration of the resulting preparation to the nasal mucosa. Furthermore, a sponge (Spongostan) can be impregnated with the resulting preparation and the impregnated sponge inserted into the nasal cavities.

The stability of the preparation according to this invention can be determined by the usual methods.

Preparations according to this invention containing benzalkonium chloride are stable with respect to contamination by microorganisms, e.g., according to standard tests such as those described by



S. Urban et al. in *Zbl. Bakt. Hyg. I Abt. Orig. B*, 1972, 478-484 (1981) and S. Urban, *Acta Pharm. Technol.* 22, 247-253 (1976). For example, the cell count of standard bacteria, namely *E. coli* ATCC 8739, *Pseud. aeruginosa* ATCC 9027, *Staph. aureus* ATCC 6538, *Strept. pyogenes* ATCC 8668 and the standard yeasts and fungi such as *Candida albicans* ATCC 10231, *Sacch. cerevisiae* ATCC 9763, *Aspergillus niger* ATCC 16404 and *Pen. steckii* ATCC 10499 is reduced to 0.1% or less within 24 hours after inoculation of the preparation, as indicated by standard tests.

In one stability test, the nasal spray preparation of Example 43 below was stored under a nitrogen atmosphere in a glass container for three months at 30°C. *Pseud. aeruginosa* ATCC 9027, *Staph. aureus* ATCC 6538, *Strept. pyogenes* ATCC 8668 and the yeast *Candida albicans* ATCC 10231, *Sacch. cerevisiae* ATCC 9763, *Aspergillus niger* ATCC 16404 and *Pen. steckii* ATCC 10499 were added, up to a total cell count of approx.  $2 \times 10^5$  microorganisms in the inoculated fluid. Within two hours, the microbe count had dropped to less than 0.1%. Within four weeks, no more microorganisms could be detected.

In addition, the preparations are tolerated well, as indicated by standard tests. For example, less than 50% inhibition of ciliary motion frequency was observed 20 minutes after administration according to the microphoto-oscillographic method of L. Chevance et al., *Acta Otolaryng.* 70, 26-28 (1970).

The liquid nasal form of administration according to this invention has advantageous properties. In particular, it permits a rapid uptake of the active ingredient in the body after administration. For example, approx. five to ten minutes after nasal administration, 200 ng of the above compound A can be detected in the plasma. In the case of oral administration, this active ingredient concentration is reached in the plasma only after about 30 to 40 minutes. The general bioavailability of the compounds of formula I and their acid addition salts as well as their quaternary ammonium salts over a period of six hours after nasal administration is of the same order of magnitude as that after oral administration.

The same favorable results are obtained if the compounds of formula and their acid addition salts as well as their quaternary ammonium salts are administered in a pharmaceutical preparation formulated as a powder and introduced into the nasal cavity by spraying the powder.

When administered by the nasal route, a favorable effect of the compounds according to this

invention against rhinitis is achieved. This is manifested in reduction in liquid nasal secretions. It is advantageous that the ciliary motion of the nasal mucosa is not impaired by application of these substances.

Required doses: 0.01 mg to 1 mg per pump spray administered once a day up to several times a day.

The method of determining the effect of compound A on pulmonary embolism can be described as follows.

Reflex studies were conducted on rabbits breathing spontaneously and anesthetized with a continuous infusion of sodium pentobarbital. Both vagi remained intact, while systemic arterial blood pressure, heart rate, respiratory air volume, respiratory rate and platelet count were recorded.

#### Control of the embolism reflex

By injection of 1 mg Sephadex G 25 beads suspended in 0.2 mL dextran (6%) at 1-minute intervals into six control rabbits, embolism reflexes were induced. An improvement in a) mortality and b) cardiovascular and respiratory reflex reactions to the miliary pulmonary emboli was achieved by pretreating rabbits with compound A. Results show a definite preventive effect of compound A on pulmonary embolism.

Compounds of this formula and their acid addition salts and quaternary [ammonium] compounds surprisingly increase the absorption of other active ingredients, especially those having a peptide structure such as salm calcitonin, if they are administered nasally together.

For example, in combined use of compound A (15 mg) and salm calcitonin (100 IU), half of each being introduced into each nasal cavity, the bioavailability of salm calcitonin (AVC up to two hours) in Rhesus monkeys is increased from 0.08 IU/mL·h in the plasma to 1.632 IU/mL·h.

To achieve a positive effect in the indications listed above, the compounds of formula I and their acid addition salts or quaternary [ammonium] compounds should be administered in a dose of 0.01 mg/kg up to approx. 10 mg/kg body weight of the animal. In humans, the daily oral dose

should be from 5 mg to approx. 300 mg of a compound of formula I which is administered orally, for example, in divided doses up to four times a day as in the case of compound A on the order of approx. 40 mg/kg.

In the case of nasal administration, the dose should be 0.13 to 0.4 mg/kg body weight, i.e., approx. 100 mg to 300 mg or 10 to 30 pump sprays of nasal spray per patient.

When administered concurrently with another active ingredient, the administered dose of a compound of this invention will depend on the other active ingredient and the type of treatment. In most cases, the dose of the other active ingredient will be reduced by 1/2 to 1/10.

Compounds of formula I and their acid addition salts and quaternary [ammonium] compounds also inhibit the vomiting induced by treatment of cancer with cytostatics in animals, as indicated by standard tests, for example, inhibiting the vomiting caused by cisplatin (10 mg/kg i.v.) in suckling pigs in doses of approx. 0.005 to approx. 0.5 mg/kg i.v. (according to the method described in European Patent Application 201,165).

Accordingly, the compounds of this formula and their acid addition salts and quaternary [ammonium] compounds can be used for treatment of emesis caused by cytostatics.

These compounds can be formulated in the following pharmaceutical preparations.

#### Example 39

##### Tablets for oral administration

Tablets containing the ingredients listed below are prepared by known methods and used for treating the indications listed here.

OS 38 10 552

Compound A in the form of the hydrochloride (corresponding to 15 mg free base)	16.8 mg
Hydroxypropylcellulose	1.2 mg
Cornstarch	12.0 mg
Lactose	93.0 mg
Silica gel	0.6 mg
Magnesium stearate	<u>1.4 mg</u>
Tablet weight	125.0 mg

Example 40

Capsules for oral administration

Capsules containing the ingredients listed below are prepared by known methods and used for treating the indications described here.

Compound A in the form of the hydrochloride (corresponding to 15 mg base)	16.8 mg
Lactose	29.0 mg
Silica gel	1.2 mg
Magnesium stearate	<u>3.0 mg</u>
Capsule weight	50.0 mg

Example 41

Injection solutions for i.v. administration

An indication [sic; injection] solution is prepared by a known method and used in a daily dose of 10 mg active ingredient for treatment of the indications described here.

	A	B	C
Compound A in the form of the hydrochloride	1.12 <sup>1)</sup>	2.24 <sup>2)</sup>	11.20 <sup>3)</sup>
Acetic acid (99% to 100%)*	1.2	0.6	0.6
Sodium acetate 3 · H <sub>2</sub> O*	1.8	3.18	3.18
Sodium chloride	8.0	7.5	6.5
Water for injection to a total of 1.0 mL			

<sup>1)</sup> 1 mg free base;

<sup>2)</sup> 2 mg free base;

<sup>3)</sup> 10 mg free base; pH 4.3

\* Buffer used 1/30 molar.

#### Example 42

##### Capsules for oral administration

Capsules of 5 mg and 15 mg (referred to below as A and B) containing the ingredients listed below are prepared by known methods and used two to four times a day in the case of composition A and once a day in the case of composition B for treatment of the above indication.

	A mg	B mg
Compound A in the form of the hydrochloride	5.60	16.80
Lactose (200 machine [sic; mesh] screen)	85.00	79.30
Lactose (100 machine [sic; mesh] screen)	84.40	79.30
Cornstarch	120.00	120.00
Silica gel	2.00	1.60
Magnesium stearate	<u>3.00</u>	<u>3.00</u>
	300 mg	300 mg

## Example 43

Nasal composition for treatment of rhinitis, pulmonary embolism  
or to improve nasal absorption of other active ingredients

Ingredients	Amount of ingredient
5-Hydroxyindol-3-yl-carboxylic acid endo-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl ester hydrochloride	100 mg
Benzalkonium chloride	0.1 mg
NaCl (0.9% aqueous solution)	0.6 mL
Distilled water	0.4 mL

The resulting solution is filtered (e.g., through a 0.2  $\mu$ m filter) and bottled in a nasal spray can or used to impregnate a gelatinous sponge (Spongostan).

## Example 44

Nasal composition for treatment of rhinitis, pulmonary embolism  
or to improve nasal absorption of other active ingredients

Ingredients	Amount of ingredient
5-Bromo-1H-indole-3-carboxylic acid endo-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl ester	50 mg
Benzalkonium chloride	
NaCl (0.9% aqueous solution)	0.1 mg
Distilled water	0.83 mL
	0.17 mL

The resulting solution is filtered (e.g., through a 0.2  $\mu$ m filter) and bottled in a nasal spray can or used to impregnate a gelatinous sponge (Spongostan).

In the compositions according to Examples 39 through 44, all the active ingredients listed in Examples 1-38 can be used for all the stated indications.

According to the present invention, compounds of formula I are prepared that can be used in pharmaceutically acceptable form, e.g., in the form of the free bases or in the form of pharmaceutically acceptable acid addition salts or quaternary ammonium salts for use as pharmaceutical preparations, in particular because of their use as 5-HT<sub>3</sub> antagonists, for treatment of diseases where a favorable effect can be expected from blocking the 5-HT<sub>3</sub> receptors, e.g., as preparations for treatment of pain, in particular for treatment of migraines, as antiarrhythmics, as agents to treat serotonin-induced gastrointestinal motility and secretion disorders and as agents to accelerate gastric emptying, but also for treatment of anxiety states, psychiatric disorders such as social withdrawal syndromes, manic-depressive psychoses, other psychoses and other diseases associated with stress, disorders in alertness such as geriatric conditions, for treatment of rhinitis, pulmonary embolism, to improve nasal absorption of other active ingredients and to inhibit the vomiting caused by treatment of cancer with cytostatics such as cisplatin.

The preferred uses in the field of agents to combat pain, especially migraines, as antiarrhythmics, for treatment of gastrointestinal disorders such as gastric secretion disorders, gastritis, ulcers, dyskinesia of the biliary tract, spastic colon, irritable colon, Crohn's disease, ulcerative colitis, carcinoid syndrome and diarrhea of various etiologies (e.g., bacterial diarrhea, cholangenic diarrhea, psychogenic diarrhea) and to improve gastric emptying, for treatment of gastroduodenal and gastroesophageal reflux, esophageal motility disorders, achalasia, hiatal hernias, cardiac insufficiency, gastric hypotonus, pyloric hyperplasia, paralytic ileus, Hirschsprung's disease as well as anxiety states, psychiatric disorders and also rhinitis, pulmonary embolism and also to improve nasal absorption of other active ingredients, such as peptides, whereby the compound may be administered nasally in a pharmaceutical form suitable for nasal administration for treatment of rhinitis, pulmonary emboli and to improve nasal absorption of other active ingredients.

Use of this preparation to inhibit emesis caused by cytostatics, especially cisplatin, is especially preferred.

The compounds according to this invention may be used in the form of a free base or a pharmaceutically acceptable salt such as a suitable addition salt or quaternary ammonium salt. Such salts have effects on the same order of magnitude as the free bases. The present invention thus also relates to a pharmaceutical preparation containing a compound of formula I, an acid

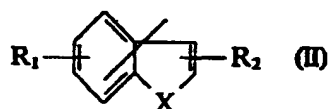
addition salt thereof or a quaternary ammonium salt thereof together with a pharmaceutical vehicle or diluent. Such preparations can be produced by known methods and can be administered in the form of solutions or tablets or the nasal forms described above, for example.

### Patent Claims

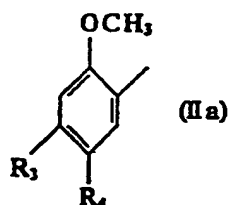
#### 1. Compounds of the formula



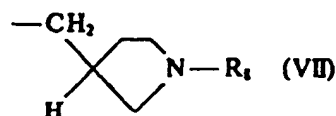
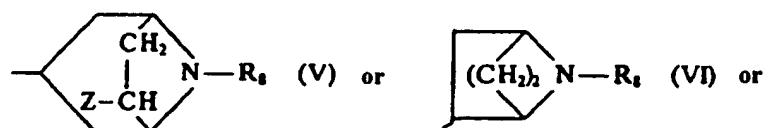
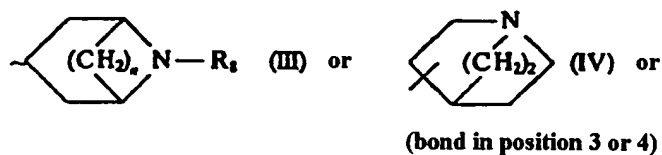
where A is group of the formula



or the formula



where X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> and B have the meanings given below, and D may be selected from the following groups:





Compound	A = II					Group of formula		R <sub>4</sub>	Configuration
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	B					
1	5-Br	H	NH	3	O	III	n = 2	CH <sub>3</sub>	endo
2 (+)	H	H	NH	3	O	IV	Bond in 3	-	-
3	H	2-Me	NH	3	NH	IV	Bond in 3	-	-
4	H	H	NH	3	O	III	n = 2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	endo
5	H	H	NH	4	NH	IV	Bond in 3	-	-
6	H	H	S	3	NH	IV	Bond in 3	-	-
7	H	H	NMe	3	NH	IV	Bond in 3	-	-
8	H	H	NH	3	NH	IV	Bond in 3	-	-
9	H	H	NH	3	O	IV	Bond in 4	-	-
10	H	2-	S	3	O	III	n = 2	CH <sub>3</sub>	endo
		Isopropyl							
11		Methyl iodide of compound no. 10							
12 (-)	H	H	NH	3	O	IV	Bond in 3	-	-
13	H	2-Me	NH	3	O	III	n = 3	H	endo
14	H	2-Cl	NH	3	O	III	n = 2	CH <sub>3</sub>	endo
15	H	2-Cl	NH	3	O	III	n = 3	H	endo
16	5-OH	H	NH	3	O	III	n = 2	CH <sub>3</sub>	endo
17	H	H	NH	3	O	III	n = 3	CH <sub>3</sub>	exo
18	H	H	S	3	O	III	n = 3	CH <sub>3</sub>	endo
									Methyl iodide
19	H	H	NH	2	O	III	n = 3	CH <sub>3</sub>	endo
20	H	H	NH	7	O	III	n = 3	CH <sub>3</sub>	endo
21	H	H	NH	3	NH	III	n = 3	CH <sub>3</sub>	exo
22	H	H	NH	6	O	III	n = 3	CH <sub>3</sub>	endo
23	H	2-CH <sub>3</sub>	S	3	O	III	n = 2	CH <sub>3</sub>	endo
24	H	2-CH <sub>3</sub>	S	3	O	III	n = 3	CH <sub>3</sub>	endo
25	H	H	S	3	O	III	n = 2	CH <sub>3</sub>	endo
26	5-F	H	NH	3	O	III	n = 2	CH <sub>3</sub>	endo
27	H	H	NH	3	O	VI		CH <sub>3</sub>	exo
28 (+)	5-F	H	NH	3	O	V	Z = OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	endo
29	H	H	NH	4	O	V	Z = OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	endo
30	H	H	S	3	O	VII		CH <sub>3</sub>	-
31 (+)	H	H	NH	3	O	V	Z = OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	endo
32 (-)	H	H	NH	3	O	V	Z = OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	endo
33	6-OCH <sub>3</sub>	H	S	3	O	VII		CH <sub>3</sub>	-
34	H	H	O	3	O	III	n = 2	CH <sub>3</sub>	endo
35	NHCH <sub>3</sub>	H	-	-	O	III	n = 3	H	
36	NHCH <sub>3</sub>	J	-	-	O	III	n = 3	H	
37	NH <sub>2</sub>	H	-	-	O	III	n = 3	H	
38	NH <sub>2</sub>	J	-	-	O	III	n = 3	H	

as well as their acid addition salts and quaternary ammonium salts.

2. A method of synthesis of compounds of formula I according to claim 1 as well as their acid addition salts or quaternary ammonium salts characterized by the reaction of a corresponding compound of formula VIII:

A-CO-OH (VIII)

where A has the meaning given above or a reactive derivative thereof or a precursor of the acid or the derivative with a suitable compound of formula IX:

HB-D (IX)

where B and D have the meanings given above, or a precursor of this compound, and isolation of the resulting compounds of formula I in the form of the bases or in the form of their acid addition salts or quaternary ammonium salts.

3. A therapeutic preparation containing compounds according to claim 1.
4. The therapeutic preparation according to claim 3 for use against pain, especially for treatment of migraines, as an antiarrhythmic and for treatment of gastrointestinal disorders such as gastric secretion disorders, gastritis, ulcers, dyskinesia of the biliary tract, spastic colon, irritable colon, Crohn's disease, ulcerative colitis, carcinoid syndrome and diarrhea of different etiologies (e.g., bacterial diarrhea, cholangenic diarrhea, psychogenic diarrhea) and to improve gastric emptying, for treatment of gastroduodenal and gastroesophageal reflux, esophageal motility disorders, achalasia, hiatal hernias, cardiac insufficiency, gastric hypotonus, pyloric hyperplasia, paralytic ileus, Hirschsprung's disease as well as for treatment of anxiety states, psychiatric disorders such as social withdrawal syndromes, manic-depressive psychoses, other psychoses and other stress-related diseases, disturbances in alertness such as geriatric conditions and for treatment of rhinitis, pulmonary embolism and to improve nasal absorption of other active ingredients, such as peptides, in which case the compound may be administered nasally in a pharmaceutical form suitable for nasal administration for treatment of rhinitis, pulmonary embolism and for treatment [sic; improving] nasal absorption of other active ingredients such as peptides and to inhibit emesis caused by cytostatics.
5. A nasal form of administration characterized in that these compounds of formula I as well as their acid addition salts and quaternary ammonium salts contain a preservative and a liquid diluent or a vehicle suitable for use on the nasal mucosa.
6. A nasal form of administration according to claim 5 for use against rhinitis and pulmonary embolism and to improve nasal absorption of other active ingredients such as peptides.

7. An applicator for administration of a form of administration according to claim 5.

*Translation Coordination Services*  
*TCS632B*  
*8/24/01*  
*PFWright*

AFFIDAVIT OF TRANSLATION

STATE OF TEXAS

)

)

ss:

COUNTY OF Bastrop

)

Peggy Fallin Wright, being duly sworn, deposes and says that she is well versed in the German and English languages, and that the English version of PATENT APPLICATION DE 38 10 552 A1 entitled "Esters and amides of indolecarboxylic acids, benzo[b]thiophene carboxylic acids, benzo[b]furan carboxylic acids or 4-amino-2-methoxybenzoic acids with N-heterocyclic or N-heterobicyclic alcohols or amines, method of synthesizing same, pharmaceutical preparations containing same and applicators for administration thereof" is an accurate, true, and complete translation from the original German language into the English language.

Peggy Fallin Wright  
Peggy Fallin Wright

Subscribed and sworn to before me

This 24<sup>th</sup> day of August, 2001

L. J. Kubicek, Notary Public  
County of Bastrop, Texas  
My commission expires 11-24-03



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift  
⑪ DE 38 10552 A 1

⑳ Aktenzeichen: P 38 10 552.7  
㉔ Anmeldetag: 29. 3. 88  
㉕ Offenlegungstag: 19. 10. 89

⑥1 Int. Cl. 4:  
C 07 D 451/12  
C 07 D 451/14  
C 07 D 453/02  
C 07 D 487/08  
C 07 D 207/08  
C 07 D 403/12  
A 61 K 31/48  
A 61 K 31/395

Behördeneigentum

DE 38 10552 A 1

⑤1 // (C07D 451/12,209:18,333:60,307:82)(C07D 451/14,209:18,307:82,333:60)(C07D 487/08,209:00)A61K 9/12,31/40,31/435, C08L 71/02,A61M 11/00,31/00

⑦1 Anmelder:  
Sandoz-Patent-GmbH, 7850 Lörrach, DE

⑦2 Erfinder:  
Giger, Rudolf K.A., Dr., MuttENZ, CH; Vasella,  
Andrea, Prof. Dr., Zürich, CH

⑥4 Ester und Amide von Indol-, Benzo[b]thiopen-, Benzo[b]furancarbonsäuren oder 4-Amino-2-methoxy-benzolsäuren mit N-Heterocyclischen oder N-Heterobicyclischen Alkoholen oder Aminen, Verfahren zu deren Herstellung sie enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen sowie Applikator zur Verabreichung derselben

Verbindungen der Formel

A-CO-B-D

worin A, B und D die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, Verfahren zu deren Herstellung und sie enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen mit Wirkung gegen Schmerz, insbesondere zur Behandlung der Migräne, als Antiarrhythmika sowie zur Behandlung von gastrointestinalen Störungen wie Magensekretionsstörungen, Gastritis, Ulkuskrankheit, Dyskinesie der Gallenwege, spastischem Colon, Reizdarm, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Carzinoid-syndrom sowie Diarrhöen unterschiedlicher Genese (z. B. bakteriell bedingten Diarrhöen, cholangene Diarrhöe, psychogene Diarrhöe) und zur Verbesserung der Magenentleerung, zur Behandlung von gastroduodenalen und gastroesophagealen Refluxen, von Oesophagusmotilitätsstörungen, Achalasie, Hiatushernien, Cardiainsuffizienz, Hypotonie des Magens, Pylorushyperplasie, paralytischem Ileus, Morbus Hirschsprung, ferner zur Behandlung von Angstzuständen, von psychiatrischen Störungen wie sozialen Entzugerscheinungen, manisch-depressiven Psychosen, Psychosen und anderen in Verbindung mit Streß stehenden Krankheiten, Störungen des Wachheitszustandes wie geriatrischen Krankheitsbildern, ferner zur Behandlung der Rhinitis, der Lungenembolie und zur Verbesserung der nasalen Resorption anderer Wirkstoffe, z. B. von Peptiden sowie der Hemmung einer durch Cytostatika hervorgerufenen Ernesis.

DE 38 10552 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, ihre Herstellung und sie enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7.

- 5 In den belgischen Patentschriften 8 97 117, 9 00 425 und 9 01 274 sind Ester und Amide von mono- und bicyclischen, carbocyclischen und heterocyclischen Carbonsäuren sowie deren antagonistische Wirkung am 5-HT<sub>3</sub>-Receptor beschrieben. Aufgrund dieser Eigenschaft können die Verbindungen eine Wirkung gegen den Schmerz sowie antiarrhythmische und antipsychotische Wirkungen besitzen, insbesondere sind sie gegen Migräne wirksam. Ferner ist angegeben, daß die Verbindungen wirksam sind bei der Behebung von serotoninbeding-

- 10 ten gastrointestinalen Störungen und bei der Beschleunigung der Magenentleerung.  
Erfindungsgemäß wurde nunmehr gefunden, daß die sich innerhalb des Schutzzumfanges der o. e. älteren Patentschriften befindlichen, jedoch neuen Verbindungen der Formel I gemäß Patentanspruch 1, sowie deren Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumsalze, eine den in den belgischen Patentschriften beschriebenen Verbindungen überlegene Wirkung auf dem gleichen Indikationsgebiet aufweisen. Überdies wurde gefun-

- 15 den, daß die Verbindungen geeignet sind zur Behandlung von Angstzuständen, von psychiatrischen Störungen wie sozialen Entzugerscheinungen, manisch-depressiven Psychosen, Psychosen und anderen in Verbindung mit Stress stehenden Krankheiten, Störungen des Wachheitszustandes wie geriatrischen Krankheitsbildern, zur Behandlung der Rhinitis, der Lungenembolie, zur Verbesserung der nasalen Resorption anderer Wirkstoffe, z. B. von Peptiden wie Salmcalcitonin sowie zur Hemmung einer durch Cytostatika hervorgerufenen Emesis.  
20 Die Gruppen der Formeln III und V können in verschiedenen Konfigurationen auftreten.  
Die Orientierung der Gruppen III und V kann mittels einer Equatorialebene veranschaulicht werden, die durch die Kohlenstoffatome des Piperidyl-Ringes gelegt wird, wobei sich das Stickstoffatom oberhalb und die Alkylbrücke unterhalb der Ebene befindet. Die Gruppen III und V besitzen  $\alpha$ -Konfiguration, falls sich der Substituent B unter der Ebene auf der gleichen Seite wie die Alkylbrücke befindet. Dies entspricht der

- 25 endo-Orientierung des Tropins usw. Der Substituent B ist  $\beta$ -orientiert, falls er sich oberhalb der Ebene auf der gleichen Seite wie das Stickstoffatom befindet. Dieses befindet der exo-Orientierung und der Konfiguration des Pseudotropins usw. Diese endo/exo-Nomenklatur wird nachfolgend benutzt.  
Falls in den Gruppen III, V, VI und VII R<sub>3</sub> für Alkyl steht, so ist dies insbesondere Methyl.  
Die Gruppe IV ist ebenfalls als Cinclidinylgruppe bekannt. Üblicherweise handelt es sich hierbei um ein 3-

- 30 oder 4-Chinuclidinyl und vorzugsweise um eine 3-Chinuclidinyl.  
Die Erfindung betrifft ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I als auch deren Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumverbindungen gemäß der folgenden Stufe:  
Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der Formel VIII,

- 35 A—CO—OH (VIII)

worin A obige Bedeutung besitzt, oder eines reaktiven Derivates hiervon, oder eines Vorläufers der Säure oder des Derivates mit einer geeigneten Verbindung der Formel IX,

- 40 HB—D (IX)

worin B und D obige Bedeutung besitzen, oder eines Vorläufers dieser Verbindung, und Gewinnung der erhaltenen Verbindungen der Formel I als Basen oder in Form von deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen.

- 45 Die erfindungsgemäße Umsetzung zur Herstellung von Amidinen und Estern kann auf eine Weise geschehen, die für die Herstellung derartiger Verbindungen üblich ist.

- Beispielsweise kann die Carboxylgruppe durch Überführung in ein reaktives Säurederivat, insbesondere für die Herstellung von Amidinen, aktiviert werden. Geeignete reaktive Säurederivate wie die Carbonsäureimidazolidine oder N-Hydroxy-succinimide können durch Umsetzung der entsprechenden Säuren mit N,N'-Carbonyldiimidazol oder n-Hydroxy-succinimid erhalten werden. Ferner können ebenfalls Säurechloride verwendet werden, die man beispielsweise durch Umsetzung der entsprechenden Säuren mit Oxalylchlorid erhält.

- 50 Geeignete Reaktionstemperaturen betragen von ungefähr -10° bis ungefähr +10° C. Im Falle von Verbindungen, worin B für NH und D für die Gruppe IV stehen, kann die Reaktionstemperatur bis zu 100° betragen und die Reaktion in siedendem Methanol, Äthanol oder Dioxan erfolgen.

- 55 Andere geeignete inerte organische Lösungsmittel sind beispielsweise Tetrahydrofuran oder Dimethoxyethan.

Die reinen endo- und exo-isomeren Reaktionsprodukte können auf an sich bekannte Weise mit Hilfe der Chromatographie oder durch Kristallisation getrennt werden.

- 60 Die Verbindungen gemäß der Erfindung können in andere Verbindungen gemäß der Erfindung, beispielsweise auf an sich bekannte Weise umgewandelt werden.

Insofern die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht spezifisch beschrieben ist, sind diese bekannt oder können analog bekannten Verbindungen hergestellt werden, beispielsweise unter Verwendung bekannter Verfahren zur Herstellung analoger Verbindungen.

- Bei den erfindungsgemäßen Verfahren können Vorläufer der Ausgangsverbindungen, falls erwünscht, ebenfalls verwendet werden. Solche Vorläufer müssen geeignet sein, auf an sich bekannte Weise in das Ausgangsmaterial umgewandelt zu werden. Die Umsetzung kann ebenfalls unter Verwendung der Vorläufer und anderer Ausgangsverbindungen oder deren Vorläufern erfolgen. Die dabei erhaltenen Verbindungen werden in die Verbindungen der Erfindung auf an sich bekannte Weise umgewandelt, beispielsweise unter Verwendung

derselben Reaktionsbedingungen, unter denen die Vorläufer in die Ausgangsverbindungen umgewandelt werden können.

Die Verbindungen gemäß der Erfindung können auf an sich bekannte Weise isoliert und gereinigt werden.

Die freien Basen der Verbindungen der Erfindung können in ihre Salze übergeführt werden. Beispielsweise können Säureadditionssalze auf an sich bekannte Weise hergestellt werden durch Umsetzung mit einer geeigneten Säure und umgekehrt. Für die Salzbildung geeignete Säuren sind die Chlorwasserstoffsäure, Malonsäure, Bromwasserstoffsäure, Maleinsäure, Apfelsäure, Fumarsäure, Methansulfonsäure, Oxalsäure und Weinsäure. Quaternäre Ammoniumsalze der Verbindungen gemäß der Erfindung können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden, beispielsweise durch Umsetzung mit Methyljodid. Es ist selbstverständlich, daß die Säureadditionssalze und die quaternären Ammoniumsalze von Verbindungen der Formel I pharmakologisch unbedenklich sind.

In den nachfolgenden Beispielen sind alle Temperaturen in Grad Celsius angegeben und sind unkorrigiert. Alle N. M. R.-Spektra sind in ppm angegeben (Tetramethylsilan = 0 ppm).

#### Beispiel 1

##### 5-Bromo-1H-indol-3-carbonsäure-endo-8-methyl-u-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl-ester

(Verbindung der Formel I, worin A = II Bindung in 3-Stellung;  $R_1 = 5\text{-Br}$ ;  $R_2 = \text{H}$ ;  $X = \text{NH}$ ;  $B = \text{O}$ ;  $D = \text{III}$  in endo-Konfiguration;  $n = 2$ ;  $R_8 = \text{CH}_3$ )

6,35 g (45 mM) Endo-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol (Tropin) in 30 ml absolutem Tetrahydrofuran werden bei 0°C bis 10°C mit 17 ml einer 2molaren Lösung von Butyllithium in Hexan behandelt. Das Gemisch wird während 30 Minuten gerührt, danach das Hexan im Vakuum entfernt und durch die entsprechende Menge von Tetrahydrofuran ersetzt, wobei das Lithiumsalz gebildet wird.

6,96 g (27 mM) 5-Brom-indol-3-yl-carbonsäurechlorid in 20 ml Tetrahydrofuran werden zu dem obigen Gemisch zugefügt und die erhaltene beige Suspension über Nacht bei 20°C gerührt. Das Gemisch wird danach in üblicher Weise durch Verteilung zwischen Methylenchlorid und einer wäßrigen Natriumcarbonatlösung aufgearbeitet, wobei die im Titel genannte Verbindung als Rohprodukt erhalten wird. Diese wird an Silicagel (250 g) chromatographiert, wobei als Eluierungsmittel Methylenchlorid, enthaltend 10% Methanol und 0,5% Ammoniak, verwendet wird. Der Schmelzpunkt der so erhaltenen racemischen Verbindung ist 261–262° (Methylenchlorid/Äthylacetat).

In einer anderen Ausführungsform kann das 5-Brom-indol-3-yl-carbonsäurechlorid mit N,N'-Carbonyl-diimidazol umgesetzt werden, wobei das Imidazolid erhalten wird. Dieses wird mit dem obigen Lithiumsalz bei 10–15°C in Tetrahydrofuran zur Reaktion gebracht.

Unter Verwendung des im obigen Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens und geeigneter Ausgangsverbindungen gelangt man zu den nachfolgenden Verbindungen der Formel I:

Beispiel	A = II		X	Bindung in Stellung von		Gruppe der Formel		R <sub>g</sub>	Konfig.	Smp. (°C)
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>		A	B					
2 (+)	H	H	NH	3	O	IV	Bindg. in 3	—	—	246–247 (Zers.) (HCl-Salz)
3	H	2-Me	NH	3	NH	IV	Bindg. in 3	—	—	285–287 (Zers.) (HCl-Salz)
4	H	H	NH	3	O	III	n = 2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	ENDO	298–300 (Zers.) (HCl-Salz)
5	H	H	NH	4	NH	IV	Bindg. in 3	—	—	292–294 (Zers.)
6	H	H	S	3	NH	IV	Bindg. in 3	—	—	189–190
7	H	H	NMe	3	NH	IV	Bindg. in 3	—	—	203–205
8	H	H	NH	3	NH	IV	Bindg. in 3	—	—	288–290 (Zers.)
9	H	H	NH	3	O	IV	Bindg. in 4	—	—	300 (Zers.)
10	H	2-Isoprop.	S	3	O	III	n = 2	CH <sub>3</sub>	ENDO	91
11	METHIODID DER VERBINDUNG No. 10									285
12 (–)	H	H	NH	3	O	IV	Bindg. in 3	—	—	245–246 (Zers.) (HCl-Salz)
13	H	2-Me	NH	3	O	III	n = 3	H	ENDO	286–287 (Zers.) (HCl-Salz)
14	H	2-Cl	NH	3	O	III	n = 2	CH <sub>3</sub>	ENDO	239–241 (Zers.)
15	H	2-Cl	NH	3	O	III	n = 3	H	ENDO	241–242 (Zers.)
16	5-OH	H	NH	3	O	III	n = 2	CH <sub>3</sub>	ENDO	260–262 (Zers.)
17	H	H	NH	3	O	III	n = 3	CH <sub>3</sub>	EXO	210–212 (Zers.)
18	H	H	S	3	O	III	n = 3	CH <sub>3</sub>	ENDO	285–286 (Zers.) (Methjodid)
19	H	H	NH	2	O	III	n = 3	CH <sub>3</sub>	ENDO	254 (HCl-Salz)
20	H	H	NH	7	O	III	n = 3	CH <sub>3</sub>	ENDO	152–153
21	H	H	NH	3	NH	III	n = 3	CH <sub>3</sub>	EXO	259–261 (Zers.)
22	H	H	NH	6	O	III	n = 3	CH <sub>3</sub>	ENDO	132–133
23	H	2-CH <sub>3</sub>	S	3	O	III	n = 2	CH <sub>3</sub>	ENDO	118
24	H	2-CH <sub>3</sub>	S	3	O	III	n = 3	CH <sub>3</sub>	ENDO	94
25	H	H	S	3	O	III	n = 2	CH <sub>3</sub>	ENDO	274–276 (HCl-Salz)
26	5-F	H	NH	3	O	III	n = 2	CH <sub>3</sub>	ENDO	298 (HCl-Salz)
27	H	H	NH	3	O	VI		CH <sub>3</sub>	EXO	179–180
28 (+)	5-F	H	NH	3	O	V	Z = OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	ENDO	275–276 (HCl-Salz)
29	H	H	NH	4	O	V	Z = OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	ENDO	230–232 (HCl-Salz)
30	H	H	S	3	O	VII		CH <sub>3</sub>	—	171–173 (HCl-Salz)
31 (+)	H	H	NH	3	O	V	Z = OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	ENDO	96–98 (Maleinat)
32 (–)	H	H	NH	3	O	V	Z = OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	ENDO	88–90 (Maleinat)
33	6-OCH <sub>3</sub>	H	S	3	O	VII		CH <sub>3</sub>	—	45
34	H	H	O	3	O	III	n = 2	CH <sub>3</sub>	ENDO	276–278 (Hydrochlorid)



Beispiel	A = IIa		X	Bindung in Stellung von		Gruppe der Formel	R <sub>g</sub>	Konfig.	Smp. (°C)
	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>		A	B				
35	NHCH <sub>3</sub>	H	-	-	O	III n = 3	H		214-217 (Fumarat)
36	NHCH <sub>3</sub>	J	-	-	O	III n = 3	H		240-241 (Fumarat)
37	NH <sub>2</sub>	H	-	-	O	III n = 3	H		206-208 (Zers.) (HCl-Salz)
38	NH <sub>2</sub>	J	-	-	O	III n = 3	H		252-253 (Zers.) (HCl-Salz)

Sofern die Verbindungen nicht durch die Vorzeichen (+) oder (-) als optisch aktiv gekennzeichnet sind, handelt es sich um Racemate.

Falls keine Angabe bezüglich eines Salzes besteht, handelt es sich um die Basenform.

Die Verbindungen gemäß der Erfindung zeigen pharmakologische Wirkung und sind deshalb als Pharmazeutika beispielsweise für die Therapie verwendbar.

Insbesondere zeigen die Verbindungen gemäß der Erfindung eine antagonistische Wirkung am 5-HT<sub>3</sub> (Serotonin) Receptor, die mit Hilfe von Standardtests festgestellt werden kann. Beispielsweise wird in einem Test, der von Riccioppo Neto im European Journal of Pharmacology (1978) 49, 351-356, beschrieben wurde, beobachtet, daß die Verbindungen der Erfindung den Einfluß von Serotonin auf die Höhe des Aktionspotentials von C-Fasern am isolierten Vagusnerv des Kaninchens hemmen und zwar unter Bedingungen, die es gestatten, zwischen den Aktionspotentialen, die in den myelinhaltigen Nervenfasern (A-Fasern) und in den kleinen nicht-myelinhaltigen Fasern (C-Fasern) entstehen, wie von B. Oakley und R. Schater in Experimental Neurobiology, A Laboratory Manual, University of Michigan Press, 1978, Seiten 85 bis 96, beschrieben wird, zu unterscheiden. Serotonin selber wirkt selektiv auf die C-Fasern und reduziert die Amplitude des Aktionspotentials in diesen Fasern dosisabhängig. Die Wirkung von Serotonin wird durch bekannte 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten wie Metiteptin, Methysergid, BOL-148, usw., von denen angenommen wird, daß sie D-Rezeptoren für Serotonin, jedoch nicht M-Rezeptoren blockieren, nicht gehemmt (siehe Gaddam und Picarelli, Brit. J. Pharmacol. (1957), 12, 323-328). Es erscheint daher, daß Serotonin die Höhe des Aktionspotentials von C-Fasern unter dem Einfluß von 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren — die auf diese Fasern anwesend sind — reduziert.

Diese Wirkung kann durch Erstellen einer Dosis/Wirkungskurve für Serotonin ( $-10^{-7}$ — $5 \times 10^{-6}$  M) festgestellt werden. Nachdem sich das Aktionspotential des Nervs stabilisiert hat, wird das Serotonin ausgewaschen und sobald das C-Faser-Aktionspotential die ursprüngliche Amplitude erreicht hat, wird die zu untersuchende Verbindung in einer Konzentration von ca.  $10^{-18}$  M bis ca.  $10^{-8}$  M mit dem Nerv während 30-60 Minuten inkubiert. Verschiedene Konzentrationen von Serotonin (üblicherweise  $10^{-7}$  Mol bis ungefähr  $10^{-4}$  Mol) werden danach zusammen mit der zu untersuchenden Verbindung gemäß der Erfindung, die sich in Konzentrationen befindet, die während der Präinkubationsdauer anwesend waren, angewendet.

Die 5-HT<sub>3</sub>-Receptor-Antagonisten gemäß der Erfindung blockieren entweder vollständig die Wirkung von Serotonin (nicht kompetitiver Antagonist) oder sie verursachen eine Parallelverschiebung der Serotonin-Wirkungskurve nach rechts (d. h. es werden höhere Konzentrationen von Serotonin benötigt) (kompetitiver Antagonist). Der pD'<sub>2</sub>- oder pA<sub>2</sub>-Wert kann auf an sich bekannte Weise erhalten werden.

Eine weitere Möglichkeit zur Feststellung des 5-HT<sub>3</sub>-Receptor Antagonismus ist ein Test, worin die Hemmung der Wirkung von Serotonin auf das isolierte Kaninchenherz gemäß der Methode von J. R. Fozard und A. T. Mobarok Ali, European Journal of Pharmacology (1978), 49, 109-112, in Konzentrationen von  $10^{-13}$  bis  $10^{-6}$  M gemessen wird. Die pD'<sub>2</sub>- und pA<sub>2</sub>-Werte können daraus auf an sich bekannte Weise berechnet werden.

Die Wirkungen der Verbindungen gemäß der Erfindung als 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten bei der Behandlung des Schmerzes wird bestätigt im sogenannten "hot plate test" in Dosen von 0,1 bis 100 mg/kg s. c. oder p. o.

Eine weitere Untersuchung zur Feststellung des 5-HT<sub>3</sub>-Antagonismus der Verbindungen ist beim Menschen in Konzentrationen von  $10^{-8}$  M durchführbar. Hierbei wird am Unterarm von Versuchspersonen durch Auftragen von Cantharidin eine Blase erzeugt. Sobald Serotonin mit der Unterhaut der Blase in Berührung kommt, wird ein Schmerz erzeugt, der abgeschätzt werden kann. Die Intensität des Schmerzes ist proportional zur verabreichten Serotoninmenge. Diese Methode wird in allen Einzelheiten von C. A. Keele und D. Armstrong in "Substances producing Pain and Itch", Edward Arnold, London, 1964, Seiten 30-57, beschrieben. Diese schmerzzerzeugende Wirkung von Serotonin kann durch Serotonin-D-Receptor-Antagonisten wie Lysergsäurediäthylamid oder dessen Bromderivate nicht gehemmt werden und es wird deshalb angenommen, daß diese durch 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren ausgelöst wird.

Gemäß dem beschriebenen Test wird hierbei die Fläche unter der Kurve und nicht die Peakamplitude der Wirkungen gemessen. Die Fläche unter der Kurve wird mittels eines linearen Integrators aufgezeichnet, der mit einem Schmerzindikator gekoppelt ist und von der Versuchsperson bestätigt wird. Mit zunehmender Konzentration von Serotonin erhält man eine kumulative Dosis/Wirkungskurve für Serotonin. Sobald nach weiterer Zuführung von Serotonin keine Wirkung mehr auftritt, wird das Serotonin ausgewaschen und die Blase mit physiologischer Pufferlösung während mindestens 40 Minuten vor Verabreichung der Verbindung gemäß der

Erfindung, beispielsweise der bevorzugten Verbindungen der Beispiele 1 oder 16, inkubiert. Die Testverbindung wird mit der Blasenunterhaut während 30 Minuten bei Konzentrationen von  $10^{-8}$  M vorinkubiert, bevor unterschiedliche Konzentrationen von Serotonin verabreicht werden. Die  $pA_2$ -Werte können daraus auf an sich bekannte Weise erhalten werden.

- 5 Die Verbindungen gemäß der Erfindung können zur Verwendung als 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten, insbesondere bei der Behandlung von Schmerz, insbesondere Migräne, Cluster headache, einer trigeminalen Neuralgie, sowie bei der Behandlung von Herz-Kreislauf-Störungen, beispielsweise zur Vorbeugung eines plötzlichen Todes, sowie als Antipsychotika verwendet werden.

10 Zur Erzielung der vorgenannten therapeutischen Wirkung sind tägliche Dosen von 0,4 bis 400 mg der Verbindung gemäß der Erfindung angezeigt, die zweckmäßigerweise 2- bis 4mal täglich in Dosen von 0,1 bis 200 mg oder in Retardform verabreicht werden.

15 Die Verbindungen gemäß der Erfindung zeigen überdies eine anti-arrhythmische Wirkung, wie dies ihrer 5-HT<sub>3</sub>-antagonistischen Wirkung in Standardtests entnommen werden kann. Beispielsweise hemmen die Verbindungen eine Arrhythmie, die mit Hilfe von Norepinephrin bei anästhesierten Ratten hervorgerufen wird. In diesem Test werden Norepinephrininfusionen von 3 bis 10 Mikrogramm/Kilo Tierkörpergewicht gegeben, bis eine arrhythmische Phase mit Hilfe von EKG-Messungen festgestellt wird, die länger als 10 sec dauert. Nach der Kontrolle von 3 aufeinanderfolgenden Verabreichungen von Norepinephrin wird die Verbindung gemäß der Erfindung verabreicht in Dosen von 10 bis ca. 500 Mikrogramm/Kilo Tierkörpergewicht, gefolgt von weiterer Norepinephrinverabreichung. Hierbei zeigt es sich, daß die arrhythmische Phase abhängig von der Versuchsverbindung reduziert oder unterdrückt wird.

20 Die Verbindungen gemäß der Erfindung sind deshalb angezeigt für die Verwendung als Antiarrhythmika. Die täglich zu verabreichende Dosis soll von ungefähr 0,8 bis ca. 500 mg betragen, die zweckmäßigerweise unterteilt 2- bis 4mal täglich oder in Einheitsdosen, enthaltend von 0,2 bis ca. 250 mg, oder in Retardform verabreicht werden.

25 Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung sind aber ebenfalls geeignet zur Behandlung von gastrointestinalen Störungen wie Magensekretionsstörungen, Gastritis, Ulkuskrankheit, Dyskinesie der Gallenwege, spastischem Colon, Reizdarm, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Carzinoidsyndrom sowie von Diarrhöen unterschiedlicher Genese (z. B. bakteriell bedingten Diarrhöen, chologene Diarrhöe, psychogene Diarrhöe) und ferner zur Verbesserung der Magenentleerung, zur Behandlung von gastroduodenalen und gastroesophagalen Refluxen, von Oesophagusmotilitätsstörungen, Achalasie, Hiatushernien, Cardiainsuffizienz, Hypotonie des Magens, Pylorushyperplasie, paralytischem Ileus, Morbus Hirschsprung.

30 Die Wirkung der Verbindungen gemäß der Erfindung bei der Behandlung von gastrointestinalen Störungen, bei der Behandlung von Magensekretionsstörungen, Gastritis, Ulkuskrankheit, Dyskinesie der Gallenwege, spastischem Colon, Reizdarm, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Carzinoidsyndrom sowie von Diarrhöen unterschiedlicher Genese (z. B. bakteriell bedingten Diarrhöen, chologene Diarrhöe, psychogene Diarrhöe) zeigt sich bei pharmakologischen Untersuchungen, worin der hemmende Einfluß von 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten auf die durch Serotonin hervorgerufene gastrointestinale Motilität und Sekretion deutlich wird.

35 In einer Versuchsanordnung wird die Hemmung der durch Serotonin am isolierten Längsmuskelstreifen des Meerschweinchens ausgelösten Kontraktion durch 5-Hydroxy-1H-indol-3-yl-carbonsäure-endo-8-methyl-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-yl-ester (Verbindung des Beispiels 16, nachfolgend als Verbindung A bezeichnet), einem charakteristischen Vertreter der erfindungsgemäßen Verbindungen, gemessen.

#### Gewinnung des Materials

- 45 Vorbereitung des Längsmuskelstreifens des Meerschweinchens mit anhaftendem Plexus myentericus

Männliche Meerschweinchen (200–400 g) werden durch einen Schlag auf den Kopf getötet und ausgeblutet. Ein Teil des Dünndarms, der ca. 2 cm von der Ileocaecalklappe entfernt ist, wird entnommen. Das Mesenterium wird sorgfältig entfernt und das Ileum über einen Glasstab gestülpt. Die Längsmuskelschicht wird mit einem Skalpellschneideblatt durchtrennt und mit Hilfe eines Wattebausches durch tangentiales Reiben abpräpariert.

#### Durchführung des Versuchs

50 Längsmuskelstreifen, 3–4 cm lang, werden in ein Bad gegeben, das eine Tyrode-Lösung bei einer Temperatur von 37° enthält, die von einem Sauerstoff-Strom, der 5% Kohlendioxid enthält, durchspült wird, die Tyrode-Lösung enthält folgende Bestandteile (in m Mol/l):

NaCl 137,0; CaCl<sub>2</sub> 1,8; KCl 2,7; MgCl<sub>2</sub> 1,05; NaHCO<sub>3</sub> 11,9; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,4; Glukose 5,6.

60 Die Streifen werden einer Ruhedehnung von 500 mg ausgesetzt. Die Kontraktionen werden mit Hilfe eines isotonen Pendelhebels registriert. Nach Einstellung des Gleichgewichts (während 30 Minuten) wird Carbachol in einer — eine Reaktion auslösenden — Konzentration in Intervallen von 10 Minuten zugesetzt, bis sich eine entsprechende konstante Wirkung zeigt.

#### Aufstellung von Konzentrations-Reaktions-Kurven

- 65 Nicht-kumulative Konzentrations-Reaktions-Kurven für Serotonin werden erstellt aufgrund der bei Zugabe von steigenden Konzentrationen von Serotonin zum Organ-Bad in Intervallen von zumindest 15 Minuten erhaltenen Reaktionen. Hierzu läßt man das Gewebe mit jeder Konzentration von Serotonin während 1 Minute in Kontakt kommen. Jeder Streifen wird nur zur Aufnahme von zwei Konzentrations-Reaktions-Kurven ver-

wendet; die erste für Serotonin allein und die zweite für Serotonin in Gegenwart von einer — eine Hemmung auslösenden — Konzentration des Antagonisten, d. i. der Verbindung A. Jeder Streifen dient so als seine eigene Kontrolle. Dabei läßt man die Antagonisten vor der Serotoninzugabe ca. 10 Min. auf das Gewebe einwirken. Die für die Kontraktionen an verschiedenen Präparaten erhaltenen Werte werden als Prozentanteile der maximalen Reaktion auf Serotonin aufgetragen, wobei eine logarithmische Konzentrations-Reaktions-Kurven erhalten wird. Hemmungskonstanten werden in Form von  $pA_2$ -Werten ausgedrückt, die graphisch unter Verwendung üblicher Methoden bestimmt werden (ARUNLAKSHANA und SCHILD 1959; MacKay 1978).

Durch Zugabe der Verbindung A in einer Konzentration von  $10^{-6}$  mol/l wird die durch Serotonin hervorgerufene Kontraktion völlig gehemmt.

In einer weiteren Versuchsanordnung wird die Hemmung der durch Cholera toxin induzierten Sekretion durch die Verbindung A gemessen.

#### Material und Versuchsvorbereitung

NMRI-Mäuse männlichen Geschlechtes mit einem Gewicht von 20 bis 30 g läßt man während 24 Stunden fasten, wobei ihnen jedoch Wasser ad libitum zur Verfügung steht. 1 Stunde vor Gabe des Cholera toxins werden die Tiere jeweils mit 300  $\mu$ m/kg der Verbindung A durch i. p. Verabreichung vorbehandelt.

#### Durchführung des Versuches

Es werden jedem Tier 200  $\mu$ g Cholera toxin mit Hilfe einer Schlundsonde per os. verabreicht. Danach wird jeweils mit 2 ml Tyrode-Lösung (siehe oben) nachgespült. 3 Stunden nach ihrer ersten Verabreichung wird die Verbindung A erneut verabreicht. 4 Stunden nach Versuchsbeginn werden die Tiere getötet und ihr Darminhalt wird gewogen.

0 Stunden Gabe der Verbindung A	1 Stunde Gabe des Cholera toxins	3 Stunden nochmalige Gabe der Verbindung A	4 Stunden Töten der Tiere
---------------------------------------	--	--	------------------------------

Der Darminhalt wird üblicherweise unter Einfluß von Cholera toxin vermehrt. Dieser Vorgang wird durch Verabreichung der Verbindung A in einer Dosis von 300  $\mu$ g/kg zu ca. 50% verhindert. Eine Steigerung der Dosis der Verbindung A hat keine weitere Verminderung des Darminhalts zur Folge.

Die Verbindungen gemäß der Erfindung, beispielsweise die Verbindung A, die sich in Form der freien Basen oder in Form ihrer Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumsalze befinden können, hemmen im obigen Versuch in Dosen von 0,03 bis 1,0 mg/kg Tierkörpergewicht bei i. v.-Verabreichung und in Dosen von 0,1 bis 3,0 mg/kg Tierkörpergewicht bei oraler Verabreichung die durch Serotonin hervorgerufene gastrointestinale Motilität und Sekretion.

In einer weiteren Versuchsanordnung wird die Hemmung der durch 5-Hydroxytryptophan induzierten Darmmotilitätssteigerung durch die Verbindung A gemessen.

#### Material und Versuchsvorbereitung

Männlichen NMRI-Mäusen (Gewicht 18–32 g) wird 20 Stunden vor Versuchsbeginn das Futter entzogen. Das Trinkwasser ist nicht limitiert. Durch ein Gitter werden die Tiere vom Streu und vom Kot getrennt. Bei Versuchsbeginn werden die Tiere in Einzelkäfige verbracht, wobei dann auch das Trinkwasser entzogen wird.

Alle Tiere werden bei Versuchsbeginn mit der Verbindung A bzw. mit Kochsalzlösung (Kontrolle) vorbehandelt. Die Applikation erfolgt intraperitoneal, das Injektionsvolumen beträgt 0,1 ml/10 g. Dreißig Minuten nach der Vorbehandlung wird 5-HTP bzw. Kochsalzlösung (Kontrolle) intraperitoneal verabreicht (Injektionsvolumen 0,1 ml/10 g). Unmittelbar danach wird ein Aktivkohlebrei peroral appliziert (10%ige Suspension in Wasser; 0,1 ml/10 g). 45 Minuten nach Versuchsbeginn werden die Tiere getötet. Dick- und Dünndarm vom Magen bis zum Rectum werden entnommen. Für jedes Tier wird die Transitstrecke bestimmt, d. h. diejenige Strecke, die von der Front des Aktivkohlebreis im Intestinum zurückgelegt wurde. Diese Strecke wird in % angegeben, bezogen auf die Gesamtlänge Magen-Rectum, und als % Transit bezeichnet. Jede unterschiedliche Behandlungsmethode wird an mindestens 3 Tieren wiederholt. Die individuellen Transitwerte werden gemittelt.

Die Wirkungsstärke wird durch ED<sub>50</sub> angegeben. Es ist diejenige Dosis, die in der Lage ist, durch 5-HTP hervorgerufene Motilitätssteigerung um 50% zu reduzieren. Die ED<sub>50</sub> wird graphisch ermittelt.

Die Verbindungen gemäß der Erfindung hemmen im obigen Versuch in Dosen von 0,05–1,0 mg/kg Tierkörpergewicht bei i. v. Verabreichung und in Dosen von 0,1–3,0 mg/kg Tierkörpergewicht bei oraler Verabreichung die durch Serotonin, entstanden aus 5-Hydroxytryptophan, hervorgerufene gastrointestinale Motilitätssteigerung.

Als Vorteil ist überdies zu verzeichnen, daß die nicht stimulierte, basale Motilität durch die Verbindungen bis in sehr hohe Dosen (56 mg/kg) nicht gehemmt wird.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung entfalten bei der Beschleunigung der Magenentleerung eine besonders günstige und spezifische Wirkung und sind deshalb ebenfalls geeignet zur Behandlung von gastroduo-

denalen und gastroesophagalen Refluxen, von Oesophagusmotilitätsstörungen, Achalasie, Hiatushernien, Cardainsuffizienz, Hypotonie des Magens, Pylorushyperplasie, paralytischem Ileus, Morbus Hirschsprung.

- Die Wirkung zeigt sich beim Vergleich der o. e. Verbindung A mit der bekannten Verbindung METOCLOPRAMID (the MERCK-INDEX 1976, Ref. 6018) (nachfolgend als Verbindung B bezeichnet) beim "in-vito"-Versuch, die Kontraktion der glatten Muskulatur des Magens zu beeinflussen und beim "in-vivo"-Versuch, die Magenentleerung zu verbessern.

Der "in-vitro"-Versuch wird wie nachfolgend beschrieben durchgeführt

- 10 Männliche Dunkin-Hartley-Meerschweinchen mit einem Gewicht von 340 bis 450 g, die über Nacht ohne Nahrung gelassen wurden, werden durch Nackenschnitt getötet, die Mägen entnommen und in eine Krebs-Henseleit-Lösung (NaCl 118,0; KCl 4,75;  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  1,2;  $\text{MgSO}_4$  1,2;  $\text{CaCl}_2$  2,5;  $\text{NaHCO}_3$  25,0 und Glukose 10 mM) eingelegt. Hiervon werden Segmente (annähernd 20 mm lang, 3—4 mm breit (mit flachem Schnitt herauspräpariert, die zur Untersuchung von Spannungsänderungen in der Circularmuskelschicht geeignet sind. Die Gewebsschnitte werden danach in 30 ml eines Organbades, enthaltend eine sauerstoffhaltige (95%  $\text{O}_2$ , 5%  $\text{CO}_2$ ) Krebs-Henseleit-Lösung bei 37°C gegeben.

- 15 An das Gewebe wird ein Gramm Spannung angelegt, danach läßt man zur Einstellung des Gleichgewichtes während 45 bis 60 Min. stehen, bevor elektrische Stimulierung durchgeführt wird. Eine intramurale Stimulation wird mit Hilfe von Platindraht-Elektroden, die ca. 5 mm entfernt angebracht sind, erzielt, wobei der Strom von einem Farnell Stimulator geliefert wird. Spannungsänderungen werden mit Hilfe eines Grass-Spannungsübertragers festgestellt und auf einem Multikanal-Grass-Registriergerät dargestellt.

#### Versuchsplan

- 25 Frequenz-Reaktionskurven werden zunächst bei Abwesenheit eines Aktivstoffes und anschließend in Anwesenheit eines potentiell wirksamen Aktivstoffes mit einer Vorbehandlungszeit von 45 Minuten aufgestellt. Die zweite Kurve wird auf die erste bezogen, um den Grad der Potentierung oder des Antagonismus festzustellen. Die Gewebe werden in 5-Minuten-Intervallen während jeweils 30 Sekunden stimuliert. Frische Gewebe werden verwendet, um die Wechselwirkungen mit den Antagonisten festzustellen. Geeignete Lösungsmittel-Kontrolluntersuchungen werden während der gesamten Studien durchgeführt.

#### Statistische Auswertung

- 35 Reaktionen werden als Änderungen der Gradspannung gemessen, um jedoch einen leichteren Vergleich zwischen den jeweiligen Versuchen zu erhalten, werden die Daten so modifiziert, daß sie die Änderungen als Prozentwerte anzeigen.

#### "In-vivo"-Untersuchungen

##### Messung der Magenentleerung

- 40 14 Stunden vor der Messung der gastrischen Entleerung wird dem Tier das Futter entzogen. Der Versuch wird bei geringer Beleuchtung und wenig Geräuschen und Störungen und nur von denjenigen Experimentatoren durchgeführt, die täglich mit dem Meerschweinchen Kontakt haben und die auch das Anfangstraining durchgeführt haben, um die Meerschweinchen an den Umgang zu gewöhnen. Dementsprechend werden bei diesem Versuch die Tiere nur dem geringsten Streß unterworfen.

- Die Messung der gastrischen Entleerung wird durch Lokalisation von Kodak-Platten (NS-2 T, 13 × 18 cm) aus Polystyrol-bedeckten Bariumsulfat-Sphäroiden (ungefähr 30 mit 1 mm Durchmesser) mit Hilfe von Röntgenstrahlen (50 KV, 30 mA, 0,5—0,8 s) durchgeführt. Die Platten werden von den Meerschweinchen geschluckt, nachdem diese in den hinteren Teil des Mauls in 0,2 ml 1% Carboxymethylcellulose mit 0,05 ml Glyzerin eingeführt wurden, um ein rasches und freiwilliges Schlucken zu bewirken. Der Durchgang der Sphäroide wird während 3 bis 4 Stunden verfolgt: während dieser Perioden werden die Tiere in ihren Käfigen gehalten und nur 5 Minuten vor der Untersuchung mittels Röntgenstrahlen (bei 30- bis 60-Minuten-Intervallen) herausgenommen, wobei sie dann in einen Haltekäfig aus Plexiglas gegeben werden, worin sie bequem in einer fixierten Stellung gehalten werden: der Haltekäfig ist gut dimensioniert (33 × 15 cm, und 13 cm hoch), um ein Meerschweinchen mit einem Gewicht von 450 bis 550 g zwischen schaumgefütterten Seiten zu halten und ein Tier, das trainiert wurde, um in den Käfig hineinzugehen, würde dies tun und ruhig bleiben und nicht gestreßt sein während der Behandlung mit Röntgenstrahlen.

#### Versuchsplan

- 60 Die gastrische Leerung wird bestimmt als diejenige Zahl der Sphäroide, die den Magen verlassen. 6 Meerschweinchen werden bei jeder Dosiseinheit des Aktivstoffes verwendet und die Resultate mit denjenigen der Meerschweinchen verglichen, die den geeigneten Träger erhalten haben. Die Signifikanz der Unterschiede zwischen Aktivstoff- und Kontrollresultaten wird unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests festgehalten. Die mittleren Fehlerabweichungen (S. E. Ms) werden aus den ursprünglichen Daten berechnet.

## Aktivstoffe

Die o. e. Verbindung A wird als Hydrochlorid und die Verbindung B als Monohydrochlorid verwendet. Die Salze werden zur Untersuchung in destilliertem Wasser gelöst.

## Resultate

## "in-vitro"-Versuche

Eine Feldstimulierung eines Zirkulärmuskels, der aus dem Magen eines Meerschweinchens erhalten wird, ruft frequenzabhängige Kontraktionen hervor. Die Kontraktionen werden sowohl durch die Verbindung A, als auch durch die Verbindung B verstärkt. Hierbei ist die Verbindung A mindestens 100mal wirksamer als die Verbindung B.

## "in-vivo"-Versuche

Die i. p. Verabreichung der Verbindungen A und B bewirkt eine Verbesserung der Magenentleerung, wobei die Verbindung A in diesem Versuch mindestens 50mal aktiver ist als die Verbindung B.

## Beurteilung der Resultate

Den Resultaten der obigen Versuche ist zu entnehmen, daß die Verbindung A der vorliegenden Anmeldung bei den durchgeführten Untersuchungen eine überlegene Wirkung besitzt. Die Verbindung A erweist sich nicht nur als hochwirksam bei den durchgeführten Untersuchungen, sondern sie zeichnet sich auch durch praktisches Fehlen von Nebenwirkungen aus.

Die Verbindungen gemäß der Erfindung, die sich in Form der freien Basen oder in Form ihrer Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumsalze befinden können, verbessern in obigen Salze Versuchen in Dosen von 0,03 bis 1,0 mg/kg Tierkörpergewicht bei i. v.-Verabreichung und in Dosen von 0,1 bis 10,0 mg/kg Tierkörpergewicht bei oraler Verabreichung die Magenentleerung beim Meerschweinchen.

Für die Anwendung der Verbindungen gemäß der Erfindung zur Behandlung von gastrointestinalen Störungen usw. sowie zur Verbesserung der Magenentleerung usw. hängt die Dosis der Verbindungen gemäß der Erfindung bzw. deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen von der jeweils verwendeten Verbindung, der Verabreichungsart und der gewünschten Behandlung ab. Im allgemeinen werden jedoch zufriedenstellende Resultate bei einer Verabreichung in täglichen Dosen von ca. 0,01 bis ca. 10 mg/kg Tierkörpergewicht erhalten, wobei die Verabreichung in kleinere Dosen 2- bis 4mal täglich oder in Retardform stattfinden soll. Für größere Säugetiere soll die täglich verabreichte Menge von ca. 0,5 bis 599 mg, vorzugsweise von 20 bis 100 mg, insbesondere von 20 bis 40 mg, betragen. Verabreichungsformen, die für die orale Verabreichung geeignet sind, sollen von 20 bis 100 mg der Verbindungen gemäß der Erfindung bzw. deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen zusammen mit festen oder flüssigen pharmazeutischen Trägern oder Verdünnungsmitteln enthalten und 2- bis 4mal täglich verabreicht werden.

Die Verbindungen gemäß der Erfindung werden im allgemeinen gut vertragen. Die Verbindungen zeigen überdies im AMES-Test keine mutagene Wirkung.

Die Eignung der unter der Formel I zusammengefaßten Verbindungen und ihrer Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze zur Behandlung von psychiatrischen Störungen kann den Resultaten der nachfolgenden Tests entnommen werden:

## Studie A

Eine männliche Maus, die als Eindringling in einen Käfig mit einer häuslich gehaltenen, männlichen, erwachsenen Maus gesetzt wird, zeigt nur geringe Anzeichen einer sozialen Aktivität und eine starke Abwehrhaltung. Benzodiazepine und analoge Verbindungen erhöhen die Annäherungsaktivität der eindringenden Maus in solch einer Situation (DIXON, TRIANGLE 21, 95-105 [1982], KRSLAK, M., Br. Journal Pharmacol. 55, 141-150 [1975]). Die Verbindungen der Formel I erhöhen in Dosen von 0,1 bis 1 mg/kg die auf Annäherung ausgerichtete soziale Aktivität.

## Studie B

Unter Verwendung einer etwas abgewandelten Methodik im Vergleich zur Studie A mit einem größeren Käfig, der der Maus eine größere Bewegungsfreiheit erlaubt, wurde gefunden, daß die Verbindung A 45 Minuten nach i. p. Verabreichung in Dosen von 0,01 bis 100 Micron/kg bei der eindringenden Maus das soziale Verhalten steigert.

## Studie C

Die in der Studie A geschilderte Situation wird verändert, wobei eine Begegnung zwischen männlichen Mäusen herbeigeführt wird, die während 6 Stunden ohne Nahrung geblieben sind. Es zeigt sich, daß die unter der Formel I zusammengefaßten Verbindungen und ihre Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze in Dosen von 0,01 bis 1 mg/kg das auf die Annäherung gerichtete Betragen verlängern (K. Hausmann, A. K.

## Resultate der Studien A, B und C

- 5 In den geschilderten Studien verbessern die unter der Formel I zusammengefaßten Verbindungen und ihre Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze, die sozialen Beziehungen der Versuchstiere in solchen Situationen untereinander, wo normalerweise Streßzustände ein solches Betragen verhindern würden. Dementsprechend zeigen die Resultate dieser Versuche, daß die unter der Formel I zusammengefaßten Verbindungen und ihre Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze geeignet sind, die unter Streß verursachte
- 10 Beeinträchtigung des sozialen Betragens auszugleichen.

## Studie D

- 15 Eine gestreckte Erwartungshaltung bei der Maus zeigt eine ambivalente Konfliktsituation, die durch mutmaßliche Anxiolytika (Käsermann H. P., Psychopharmacology [1986] 89: 31—37) gehemmt wird. Die Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze verkürzen, falls sie 2 Stunden vorher verabreicht werden, die Dauer der gestreckten Erwartungshaltung von Mäusen, die sich auf einer erhöhten Plattform befinden. Daraus ist zu schließen, daß die Verbindungen in der Lage sind, eine unspezifische Angst, die unter streßbedingten Umständen entsteht, zu reduzieren und damit angstlösend zu wirken.

20

## Studie E

- Mäuse, die in eine neue Umgebung gebracht werden, beispielsweise durch Übersiedlung von einem Raum zum anderen mittels eines Wagens, zeigen eine Erhöhung des Plasma-Corticosteronspiegels, der unter Benzodiazepine und Barbiturate reduziert werden kann (Lahti R. A., Borsulm C., Res. Comm. Chem. Path. Pharm. 11: 595—603, G. Le Fur et al., J. Pharm. exp. Ther. 211: 305—308). Die Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze reduzierenden streßbedingten Corticosteron-Spiegel in Dosen von 0,1 bis 10 mg/kg p. o. Die Verbindung A reduziert den streßbedingten Corticosteronspiegel in Dosen von 1 bis 10 mg/kg p. o., während Dosen von 0,1 bis 0,3 mg/kg die Plasmaspiegel dieses Hormons erhöhen. Das
- 25 Profil der Verbindungen der Formel I ist in diesem Versuch diazepamähnlich.

- 30 Zusammengefaßt zeigen die Resultate dieser Studien, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze das auf die Begegnung ausgerichtete soziale Betragen in streßbedingten Situationen fördern. Dies legt nahe, daß diese Verbindungen verwendbar sind zur Behandlung von Angstzuständen sowie von psychiatrischen Störungen, worin die Behandlung von sozialen Entzugserscheinungen, manisch-depressiven Psychosen und anderen in Verbindung mit Streß stehenden Krankheiten angezeigt erscheint. Die Erhöhung des Corticosteronspiegels legt ebenfalls nahe, daß diese Verbindungen den Wachheitszustand verbessern und damit eine potentielle Verwendungsmöglichkeit bei der Behandlung von Störungen dieses Wachheitszustandes, wie er beispielsweise bei geriatrischen Krankheitsbildern auftritt, bieten.

- 35 Die täglich zu verabreichenden Dosen der Verbindungen für die Indikationen hängen von der Art und Schwere der zu behandelnden Störungen ab. Eine geeignete Dosisspanne, wie sie durch die Resultate dieser Studien nahegelegt wird, beträgt von ca. 0,01 bis ca. 50 mg/kg/Person/Tag verabreicht in einer einzigen oder in mehreren Teildosen.

- Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze können für die Anwendung zur Behandlung von psychiatrischen Störungen auf an sich übliche Weise, insbesondere enteral, vorzugsweise oral beispielsweise in Form von Tabletten und Kapseln, oder parenteral in Form von Injektionslösungen oder Suspensionen verabreicht werden. Geeignete pharmazeutische Träger und Verdünnungsmittel für die orale Verabreichung umfassen Polyethylenglykol, Polyvinylpyrrolidon, Mannitol, Lactose etc., Granulierungsmittel und den Zerfall beschleunigende Mittel wie Stärke und Alginsäure, Bindemittel wie Stearinsäure und Gelatine, Gleitmittel wie Magnesiumstearat, Stearinsäure und Talk. Suspensionen können Konservierungsmittel wie Ethyl-p-hydroxybenzoat, Suspensionsmittel wie Methylcellulose, Tenside usw. enthalten. Die parenteralen Formen sind zweckmäßigerweise gepufferte, wäßrige Lösungen (pH-Wert zwischen 4 und 5).
- 45 50

Zur Behandlung der Rhinitis, der Lungenembolie sowie zur Verbesserung der nasalen Resorption anderer Wirkstoffe, z. B. von Peptiden, ist es zweckmäßig, die Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze über die Nasenschleimhaut zu verabreichen.

- 55 Der nasale Weg verschafft eine einfache und rasch zum Ziel führende Verabreichungsmethode, welche leicht vom Patienten selber durchgeführt werden kann, z. B. durch Verabreichung einer flüssigen nasalen Verabreichungsform, beispielsweise einer nasalen Spray- oder Tropflösung mit Hilfe eines Nasalapplikators, oder durch Einlegen eines mit dem Wirkstoff getränkten gelatineartigen Schwammes, sowie ferner Einblasen der galenischen Form als Pulver in die Nasenlöcher.

- 60 In der flüssigen nasalen Verabreichungsform sollen die Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze sowie deren quaternären Ammoniumsalze in einem Anteil von 1 bis 30%, vorzugsweise von 5 bis 20%, insbesondere von 10 bis 15% (Gew./Volumen) anwesend sein.

- Insbesondere bei der Herstellung von flüssigen nasalen Verabreichungsformen ist die Gefahr einer Kontamination mit pathogenen oder sonstigen unerwünschten Mikroorganismen stets Beachtung zu schenken. Die Beschaffung eines geeigneten, völlig kompatiblen Konservierungsmittels zur Vermeidung einer Kontamination z. B. mit pathogenen oder sonstigen unerwünschten Mikroorganismen, stellt ein Problem bei der Herstellung von nasalen Verabreichungsformen dar. Sie ist besonders kritisch für nasale pharmazeutische Zusammensetzungen, bei denen das Risiko einer Kontamination besonders hoch ist. Das Konservierungsmittel soll nicht nur im
- 65

Stande sein, die anfängliche Kontamination z. B. während der Formulierung und des Füllens der Zusammensetzung in die Behälter zu vermeiden, sondern darüber hinaus auch die weitere mögliche Kontamination während der Benutzung, besonders wenn mehrfache Verabreichung mit einem einzigen Behälter/Applikator verlangt wird. Besonders entstehen dort Probleme, wo z. B. ein Nasalapplikator, was oft der Fall ist, nach Gebrauch während Monaten aufbewahrt wird, ehe er wieder benutzt wird. Während dieser Phase kann das ausgewählte Konservierungsmittel inaktiviert werden, z. B. durch Adsorption an die Innenwände des Applikators, durch Hitzeabbau, oder wenn das Konservierungsmittel einigermaßen flüchtig ist, durch Entweichen aus dem Applikator. Weiters besteht die Gefahr, daß während der eigentlichen Verwendungsphase (bei mehrfacher Verabreichung mit einem einzigen Applikator kann sich diese Phase über mehrere Tage oder Wochen erstrecken), der Applikator leak wird oder auf andere Weise unerwünschte Mikroorganismen oder sonstige Keime aus der Atmosphäre oder aus den Nasenlöchern in den Applikator eindringen. Weiterhin kann die Zusammensetzung während kürzeren Perioden höheren Temperaturen, z. B. während Transport oder Lagerung, ausgesetzt sein.

Zusätzlich zu den o. e. Schwierigkeiten soll eine flüssige nasale Verabreichungsform auch noch gut verträglich sein, besonders an der direkten Anwendungsstelle.

Die flüssige nasale Verabreichungsform sollte z. B. weder die Nasenschleimhaut irritieren (z. B. keine bedeutende Reizung hervorrufen), noch eine erhebliche Verminderung der ziliaren Bewegungsfrequenz hervorrufen.

Erfindungsgemäß wurde nun überrascherweise gefunden, daß zur nasalen Verabreichung geeignete flüssige Verabreichungsformen die Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze sowie deren quaternären Ammoniumsalze enthalten, die den hohen Stabilitäts- und Verträglichkeitsnormen für eine nasale Verabreichung genügen und für eine Verwendung in nasalen Spray-Applikatoren geeignet sind, wobei die Verabreichung in mehreren Dosen (Stößen) erfolgen kann, d. h. in Applikatoren, welche imstande sind, eine Reihe Einzeldosen über z. B. eine Periode von mehreren Tagen oder Wochen abzugeben, erhalten werden können, falls man Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel verwendet. Überrascherweise wurde auch gefunden, daß die Verwendung von Benzalkoniumchlorid, sogar bei den niedrigen für die Konservierung benötigten Konzentrationen, die nasale Resorption der Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze sowie deren quaternären Ammoniumsalze günstig beeinflussen und die initiale Bioverfügbarkeit der Verbindungen bei nasaler Verabreichung erhöhen kann.

Dementsprechend betrifft dieser Teil der vorliegenden Erfindung in einem ersten Aspekt eine flüssige, nasale Verabreichungsform enthaltend

- 1) Verbindungen der Formel I sowie ihre Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze,
- 2) ein Konservierungsmittel, insbesondere Benzalkoniumchlorid und
- 3) ein flüssiges Verdünnungsmittel oder einen Träger, geeignet zur Anwendung auf der Nasenschleimhaut.

Vorzugsweise beträgt der Anteil des Benzalkoniumchlorids in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen ca. 0,002 bis ca. 0,02, besonders ca. 0,01% (Gewicht/Volumen) der gesamten Zusammensetzung.

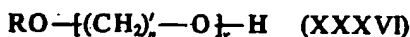
Erfindungsgemäß können die o. e. Verabreichungsformen z. B. als Tropfen oder als Spray auf die Nasenschleimhaut verabreicht werden. Wie nachfolgend beschrieben, werden sie jedoch vorzugsweise als Spray, d. h. als fein verteilte Tröpfchen, verabreicht. Eine weitere Möglichkeit, die o. e. flüssige nasale Verabreichungsform in Kontakt mit der Nasenschleimhaut zu bringen, besteht darin, daß man einen gelatineartigen Schwamm (SPONGOSTAN) damit tränkt und den Schwamm dann in die Nasenlöcher einführt.

Als flüssige Verdünnungsmittel oder Träger verwendet man zweckmäßigerweise Wasser (pharmazeutischen Grades). Besonders bevorzugt ist eine wäßrige Salzlösung. Die erfindungsgemäßen flüssigen nasalen Verabreichungsformen werden so formuliert, daß sie eine Verabreichung über den nasalen Weg erlauben. Zu diesem Zweck können sie z. B. auch minimale Mengen weiterer erwünschter Bestandteile oder Exciipientien, z. B. zusätzliche Konservierungsmittel, oder z. B. ziliare Stimulantien wie Koffein, enthalten.

Die erfindungsgemäßen flüssigen nasalen Verabreichungsformen besitzen vorzugsweise einen pH-Wert von 5,5 bis 6.

Die flüssigen nasalen Verabreichungsformen sollen auch eine geeignete Isotonizität und Viskosität besitzen. Vorzugsweise haben sie einen osmotischen Druck von ca. 260 bis ca. 380 mOsm/Liter. Die gewünschte Viskosität der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen hängt von der betreffenden Verabreichungsform ab, z. B. ob nasale Tropfen oder ein nasaler Spray verabreicht werden. Für nasale Tropfen ist eine Viskosität von ca. 2 bis ca.  $40 \times 10^{-3}$  Pa · s geeignet. Für nasale Sprays ist eine Viskosität von weniger als  $2 \times 10^{-3}$  Pa · s geeignet.

Die flüssigen nasalen Verabreichungsformen können selbstverständlich auch noch weitere Bestandteile, insbesondere übliche pharmazeutisch anwendbare oberflächenaktive Mittel enthalten. In diesem Zusammenhang und als weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung wurde gefunden, daß die Verwendung oberflächenaktiver Verbindungen bei der nasalen Verabreichung der Verbindungen deren Resorption über die Nasenschleimhaut erhöht und die initiale Bioverfügbarkeit verbessert. In diesem Fall sind nicht-ionische oberflächenaktive Mittel, beispielsweise Polyoxyalkylenäther höherer Alkohole z. B. der allgemeinen Formel XXXVI,



worin RO der Rest eines höheren Alkohols, besonders eines höheren Alkanols wie z. B. Lauryl- oder Cetylalkohol, oder eines Alkylphenols, oder eines Sterols, besonders Lanosterol, Dihydrocholesterol oder Cholesterol bedeuten, sowie Mischungen von zwei der mehreren solcher Äther bevorzugt. Bevorzugte Polyoxyalkylenäther, die für die vorliegende Erfindung verwendbar sind, sind Polyoxyäthylen- und Polyoxypropylenäther (d. h. worin n' in der o. e. Formel 2 oder 3 ist), besonders Lauryl-, Cetyl- und Cholesterylpolyoxyäthylen- und -polyoxypropy-



lenäther, sowie Mischungen von zwei oder mehreren solcher Äther.

Besonders geeignete Polyäther zur Verwendung gemäß der Erfindung sind solche, worin der Mittelwert der sich wiederholenden Einheiten im Polyoxyalkylenteil ( $x$  in der obigen Formel) zwischen 4 und 75, besonders zwischen 8 und 30 und ganz besonders zwischen 16 und 26 liegt. Die Polyäther können gemäß bekannten Methoden erhalten werden. Eine große Auswahl solcher Produkte steht kommerziell zur Verfügung und wird z. B. von der Firma Amerchol unter dem Markennamen Solulan®, von den Firmen KAO Soap, ICI und Atlas unter dem Markennamen Emalex®, Brij® und Laureth® und von der Firma Croda unter dem Markennamen Cetomacrogol® verkauft.

Beispiele von Polyoxyalkylenäthern, die zur Verwendung gemäß der Erfindung geeignet sind, z. B. (POE = Polyoxyäthylenäther; POP = Polyoxypropylenäther;  $x$  = Mittelwert der sich wiederholenden Einheiten im POE/POP-Teil) sind nachfolgend aufgeführt:

1. Cholersteryläther:

1.1 Solulan® C-24 — POE,  $x = 24$

2. Äther von Lanolinalkoholen:

2.1 Solulan® 16 — POE,  $x = 16$

2.2 Solulan 25 — POE,  $x = 25$

2.3 Solulan® 75 — POE,  $x = 75$

2.4 Solulan® PB-10 — PPE,  $x = 10$

2.5 Solulan® 98 — POE,  $x = 10$  — teilweise acetyliert

2.6 Solulan® 97 — POE,  $x = 9$  — vollständig acetyliert

3. Lauryläther:

3.1 Emalex® 709/Laureth® 9 — POE,  $x = 9$

3.2 Laureth® 4/Brij® 30 — POE,  $x = 4$

3.3 Laureth® 23/Brij® 35 — POE,  $x = 23$

4. Cetyläther:

4.1 Cetomacrogol® — POE,  $x = 20$  bis 24

Lanolinalkchole sind auch bekannt als Wollfettalkohole und sind ein Gemisch von Cholesterol, Dihydrocholesterol und Lanosterol.

Bevorzugte Polyäther zur Verwendung gemäß der Erfindung sind Cholesterylpolyoxyäthylenäther, d. h. Polyäther der Formel XXXVI, worin  $n' = 2$  und RO ein Cholesterylrest ist, besonders solche Polyäther, worin die Anzahl der sich wiederholenden Einheiten im Polyoxyäthylenteil 16 bis 26, insbesondere ungefähr 24, beträgt.

Vorzugsweise sind solche Polyäther frei von Verunreinigungen, insbesondere von anderen Polyoxyalkylenäthern. Bevorzugt enthalten sie mindestens 75%, besonders bevorzugt mindestens 85% und ganz besonders bevorzugt mindestens 90% (Gewicht) des reinen Cholesterylpolyoxyäthyläthers.

Falls ein oberflächenaktives Mittel, z. B. ein Polyoxyalkylenäther, benützt wird, wird die in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen vorhandene Menge von dem speziell verwendeten oberflächenaktiven Mittel, von der Verabreichungsform (z. B. Tropfen oder Spray), sowie von der gewünschten Wirkung abhängig sein.

Im allgemeinen wird die verwendete Menge des oberflächenaktiven Mittels zwischen ca. 2,0 und ca. 200 (vorzugsweise bis ca. 100, speziell bis ca. 20), besonders zwischen ca. 5 und ca. 30 (vorzugsweise bis ca. 15) und ganz besonders ca. 10 mg/ml betragen.

Für die nasale Verabreichung werden die flüssigen nasalen Verabreichungsformen vorzugsweise in einen Applikator, der mit einer Vorrichtung versehen ist, die das Auftragen der Zusammensetzung auf die Nasenschleimhaut ermöglicht, z. B. in einen Nasalspray-Applikator, gebracht.

Derartige Applikatoren sind an sich bekannt und umfassen solche, die für die Verabreichung flüssiger Präparate als Tropfen oder Spray auf die Nasenschleimhaut geeignet sind. Da die Dosierung der Verbindungen der Formel I und ihrer Säureadditionssalze sowie deren quaternären Ammoniumsalze so genau wie möglich erfolgen soll, ist die Verwendung von Spray-Applikatoren, bei welchen eine genaue Regelung der verabreichten Menge möglich ist, im allgemeinen bevorzugt. Geeignete Verabreichungsgeräte sind z. B. Zerstäubungsapparate wie Pumpenzerstäuber oder Sprühdosen. Im letzten Fall wird der Applikator eine erfindungsgemäße Zusammensetzung sowie ein Treibmittel, das für die Verwendung in einem Nasalspray-Applikator geeignet ist, enthalten. Der Zerstäubungsapparat wird mit einer geeigneten Sprühhvorrichtung, welche das Auftragen der Zusammensetzung auf die Nasenschleimhaut ermöglicht, versehen. Solche Vorrichtungen sind im allgemeinen bekannt.

Der Behälter, z. B. ein Nasalspray-Applikator, kann eine Menge der Zusammensetzung, die für eine einzelne nasale Dosierung oder für die Verabreichung mehrerer Dosierungen z. B. über eine Periode von mehreren Tagen oder Wochen ausreicht, enthalten. Die Mengen der Einzeldosen wird vorzugsweise den o. e. Dosen entsprechen.

Die Erfindung betrifft dementsprechend ebenfalls:

A<sup>V</sup>. einen Applikator enthaltend eine flüssige nasale Verabreichungsform, welche folgende Komponenten enthält:

- 1) Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze sowie deren quaternären Ammoniumsalze
- 2) ein Konservierungsmittel, insbesondere Benzalkoniumchlorid, und
- 3) ein flüssiges Verdünnungsmittel oder einen Träger, die für eine Verabreichung auf die Nasen-



schleimhaut geeignet sind,

wobei der Applikator mit einer Sprühvorrichtung versehen ist, welche das Auftragen der pharmazeutischen Zusammensetzung auf die Nasenschleimhaut ermöglicht, sowie

B<sup>V</sup>. ein Verfahren zur Verabreichung von Verbindungen der Formel I und ihren Säureadditionssalzen sowie deren quaternären Ammoniumsalzen an Personen, welche eine solche Behandlung benötigen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine galenische Form, die für nasale Verabreichung geeignet ist, und die die oben unter A<sup>V</sup>. definierten Komponenten 1, 2 und 3 sowie gegebenenfalls noch ein oberflächenaktives Mittel enthält, an o. e. Personen auf dem nasalen Weg verabreicht.

Applikatoren wie oben definiert, sind vorzugsweise Sprüh-Applikatoren für nasalen Gebrauch. Vorzugsweise ermöglichen sie die Verabreichung der enthaltenen Zusammensetzung in einzelnen Dosen von ca. 0,05 bis ca. 0,15 ml, z. B. ca. 0,1 ml.

Geeignete Zusammensetzungen sowie die Einzelkomponenten 1, 2 und 3 zur Verwendung in einem Applikator sind solche, die vorher beschrieben wurden. Die für die Methode B<sup>V</sup>. der Erfindung verwendbaren geeigneten Dosierungen entsprechen ebenfalls den früher angegebenen Dosierungen.

Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer flüssigen nasalen Verabreichungsform enthaltend

1) Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze sowie deren quaternäre Ammoniumsalze

2) ein Konservierungsmittel, insbesondere Benzalkoniumchlorid, und

3) ein flüssiges Verdünnungsmittel oder einen Träger, die für Verabreichung auf die Nasenschleimhaut geeignet sind, sowie gegebenenfalls ein oberflächenaktives Mittel, das zur Verabreichung auf die Nasenschleimhaut geeignet ist,

wobei das Verfahren dadurch gekennzeichnet ist, daß man die Komponenten miteinander gründlich vermischt und gewünschtenfalls die erhaltene Zusammensetzung in einen Applikator, der mit einer Sprühvorrichtung versehen ist, welche die Verabreichung der so erhaltenen Zusammensetzung auf die Nasenschleimhaut ermöglicht, gibt. Ferner kann mit der erhaltenen Zusammensetzung ein Schwamm (SPONGOSTAN) getränkt und der so getränkte Schwamm in die Nasenlöcher eingeführt werden.

Die Stabilität der erfindungsgemäßen Zusammensetzung kann auf übliche Weise bestimmt werden.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen, enthaltend Benzalkoniumchlorid, sind stabil gegen Kontamination durch Keime, z. B. gemäß Standardtests, wie beschrieben von S. Urban et al. in Zbl. Bakt. Hyg. I Abt. Orig. B. 1972, 478—484 (1981) und S. Urban, Acta Pharm. Technol. 22, 247—253 (1976). Beispielsweise wird die Zellzahl der Standardbakterien, nämlich E. coli ATCC 8739, Pseud. aeruginosa ATCC 9027, Staph. aureus ATCC 6538, Strept. pyogenes ATCC 8668 und Standardfungi Candida albicans ATCC 10231, Sacch. cerevisiae ATCC 9763, Aspergillus niger ATCC 16404 und Pen. steckii ATCC 10499, nach Impfung der Zusammensetzung innerhalb 24 Stunden auf 0,1% oder weniger herabgesetzt, wie aus Standardtests hervorgeht.

In einem Stabilitätstest wurde die nasale Spray-Zusammensetzung des nachfolgenden Beispiels 43 während 3 Monaten bei 30°C unter Stickstoffatmosphäre in einem Glasbehälter aufbewahrt. Pseud. aeruginosa ATCC 9027, Staph. aureus ATCC 6538, Strept. pyogenes ATCC 8668 und die Fungi Candida albicans ATCC 10231, Sacch. cerevisiae ATCC 9763, Aspergillus niger ATCC 16404 und Pen. steckii ATCC 10499 wurden zugegeben bis zu einer Zellzahl von ca.  $2 \times 10^5$  Organismen in der geimpften Flüssigkeit. Innerhalb 2 Stunden hatte die Keimzahl bis weniger als 0,1% abgenommen. Innerhalb 4 Wochen konnten keine Keime mehr nachgewiesen werden.

Außerdem werden die Zusammensetzungen gut vertragen, wie aus Standardtests hervorgeht, z. B. wird weniger als 50% Hemmung der ziliären Bewegungsfrequenz 20 Minuten nach Verabreichung beobachtet, gemäß der Mikrophoto-oscillographischen Methode von L. Chevance et al., Acta Otolaryng. 70, 26—28 (1970).

Die flüssige nasale Verabreichungsform gemäß der Erfindung besitzt vorteilhafte Eigenschaften, insbesondere ermöglicht sie nach Verabreichung eine rasche Aufnahme des Wirkstoffes im Körper. So können bereits nach ca. 5 bis 10 Minuten nach nasaler Verabreichung 200 ng der o. e. Verbindung A in Plasma nachgewiesen werden. Bei oraler Verabreichung wird diese Wirkstoff-Konzentration im Plasma erst nach ca. 30 bis 40 Minuten erreicht. Die generelle Bioverfügbarkeit der Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze sowie ihrer quaternären Ammoniumsalze über einen Zeitraum von 6 Stunden ist nach nasaler Verabreichung in derselben Größenordnung wie nach oraler Verabreichung.

Die gleichen günstigen Resultate erhält man, falls man die Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze sowie deren quaternären Ammoniumsalze in einer galenischen Form verabreicht, die sich in Form eines Pulvers befindet und durch Einblasen in die Nasenlöcher eingeführt wird.

Bei Verabreichung auf nasalem Weg wird eine günstige Wirkung der Verbindungen gemäß der Erfindung gegen Rhinitis erzielt. Dies äußert sich in einer Verminderung der nasalen Flüssigkeitssekretion. Dabei ist es von Vorteil, daß durch die Applikation der Substanzen die Ziliarbewegung der Nasenschleimhaut nicht beeinträchtigt wird.

Notwendige Dosen: 0,01 mg bis 1 mg/Stoß ein- bis mehrmals täglich angewandt.

Die Bestimmung der Wirkung der Verbindung A auf die Lungenembolie kann wie nachfolgend beschrieben erfolgen:

Reflexuntersuchungen werden bei spontan atmenden Kaninchen durchgeführt, die mit einer kontinuierlichen Infusion von Natriumpentobarbital anästhesiert wurden. Beide Vagi bleiben intakt, der systemische arterielle Blutdruck, der Herzschlag, das Atemluftvolumen, die Atmungsgeschwindigkeit und die Plättchenzählung werden aufgezeichnet.

## Kontrolle des Embolireflexes

Durch Injektion von 1 mg Sephadex-G 25-Kügelchen suspendiert in 0,2 ml Dextran (6%) in 1 Minutenintervallen in 6 Kontrollkaninchen werden Embolireflexe hervorgerufen. Die bei Vorbehandlung mit der Verbindung A erzielte Verbesserung der a) Mortalität und b) der Cardiovasculären- und Atmungsreflex-Reaktionen auf die miliare Lungenembolie werden analysiert. Aus den Resultaten ergibt sich eine eindeutige präventive Wirkung der Verbindung A auf Lungenembolie.

Die Verbindungen der Formel und deren Säureadditionssalze und quaternären Verbindungen erhöhen über-raschenderweise die Resorption von anderen Wirkstoffen insbesondere von peptidischer Struktur, z. B. Salmcal-citonin, falls diese zusammen nasal verabreicht werden.

Beispielsweise steigt bei kombinierter Verwendung der Verbindung A (15 mg) und des Salmcalcitonins (100 IE), von denen jeweils die Hälfte in jedes Nasenloch eingeführt wird, die Bioverfügbarkeit von Salmcalcito-nin (AVC bis zu 2 Stunden) beim Rhesusaffen von 0,08 IU/ml/h im Plasma auf 1,632 IE/ml/h.

Zur Erzielung einer günstigen Wirkung in den obigen Indikationen sollten die Verbindungen der Formel I und deren Säureadditionssalze quaternären Verbindungen dem Körper in einer Dosis von 0,01 mg/kg bis ca. 10 mg/kg Tierkörpergewicht zugeführt werden. Beim Menschen soll die täglich oral zu verabreichende Dosis von 5 mg bis ca. 300 mg einer Verbindung der Formel I betragen die in geeigneter Weise beispielsweise in geteilten Dosen bis zu 4mal täglich wie im Falle der Verbindung A in der Größenordnung von ca. 40 mg/p. o. verabreicht werden.

Bei nasaler Verabreichung soll die Dosis von 0,13 bis 0,4 mg pro kg Körpergewicht, d. i. ca. 100 mg bis 300 mg oder 10 bis 30 Stöße des Nasalsprays pro Patient betragen.

Bei gemeinsamer Verabreichung mit einem anderen Wirkstoff hängt die verabreichte Menge einer Verbind-ung gemäß der Erfindung vom anderen Wirkstoff und der Art der Behandlung ab. Üblicherweise verwendet man die halbe bis  $\frac{1}{10}$  der Dosis des anderen Wirkstoffes.

Die Verbindungen der Formel I und deren Säureadditionssalze und quaternären Verbindungen hemmen ebenfalls das durch Krebsbehandlung mit Cytostatika hervorgerufene Erbrechen bei Tieren wie dies Standard-tests zu entnehmen ist, beispielsweise Hemmung des durch Cisplatin (10 mg/kg i. v.) hervorgerufenen Erbre-chens bei Frettchen in Dosen von ca. 0,005 bis ca. 0,5 mg/kg i. v. (gemäß der Methode beschrieben in der Europ. Patentanmeldung 2 01 165).

Dementsprechend können die Verbindungen der Formel und ihre Säureadditionssalze und quaternären Verbindungen zur Behandlung einer durch Cytostatika hervorgerufenen Emesis verwendet werden.

Die Verbindungen können in die nachfolgenden pharmazeutische Zusammensetzungen gebracht werden.

## Beispiel 39

## Tabletten zur oralen Verabreichung

Tabletten, die die unten angeführten Bestandteile enthalten, werden auf an sich bekannte Weise hergestellt und in den beschriebenen Indikationen verwendet.

Verbindung A in Form des Hydrochlorids (entspricht 15 mg freier Base)	16,8 mg
Hydroxy-propyl-cellulose	1,2 mg
Maisstärke	12,0 mg
Lactose	93,0 mg
Silicagel	0,6 mg
Magnesium stearat	1,4 mg
Tablettengewicht	125,0 mg

## Beispiel 40

## Kapseln für orale Verabreichung

Kapseln, die die nachstehenden Bestandteile enthalten, werden auf an sich bekannte Weise hergestellt und in den beschriebenen Indikationen verwendet.

Verbindung A in Form des Hydrochlorids (entspricht 15 mg Base)	16,8 mg
Lactose	29,0 mg
Silicagel	1,2 mg
Magnesium stearat	3,0 mg
Kapselinhaltgewicht	50,0 mg

## Beispiel 41

## Injektionslösungen für i. v. Verabreichung

Eine Indikationslösung wird auf an sich bekannte Weise hergestellt und in einer Dosis von 10 mg des Wirkstoffes pro Tag in den beschriebenen Indikationen verwendet.

	A	B	C	
Verbindung A in Form des Hydrochlorids	1,12 <sup>1)</sup>	2,24 <sup>2)</sup>	11,20 <sup>3)</sup>	5
Essigsäure (99 bis 100%)*)	1,2	0,6	0,6	
Natriumacetat 3 · H <sub>2</sub> O*)	1,8	3,18	3,18	
Natriumchlorid	8,0	7,5	6,5	10
Wasser für Injektion, auf 1,0 ml				
1) = 1 mg freie Base;				
2) = 2 mg freie Base;				
3) = 10 mg freie Base; pH-Wert = 4,3;				
*) = verwendeter Puffer 1/30 Molar.				15

### Beispiel 42

#### Kapseln für orale Verabreichung

5 mg und 15 mg Kapseln (nachfolgend A und B) enthaltend die unten angeführten Bestandteile, werden auf an sich bekannte Weise hergestellt und in der obigen Indikation 2- bis 4mal täglich im Falle der Komposition A und einmal täglich im Falle der Komposition B verwendet.

	A mg	B mg	
Verbindung A in Form des Hydrochlorids	5,60	16,80	
Lactose (200-Maschinen-Sieb)	85,00	79,30	30
Lactose (100-Maschinen-Sieb)	84,40	79,30	
Maisstärke	120,00	120,00	
Silicagel	2,00	1,60	
Magnesiumstearat	3,00	3,00	
	300 mg	300 mg	35

### Beispiel 43

#### Nasale Komposition zur Behandlung der Rhinitis, der Lungenembolie oder zur Verbesserung der nasalen Resorption anderer Wirkstoffe

Bestandteile	Menge der Bestandteile	
5-Hydroxyindol-3-yl-carbonsäure-endo-8-methyl-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-yl-ester.HCl	100 mg	45
Benzalkoniumchlorid	0,1 mg	
NaCl (0,9% wäßrige Lösung)	0,6 ml	
Destilliertes Wasser	0,4 ml	

Die erhaltene Lösung wird filtriert (z. B. durch ein 0,2 µm Filter) und in eine nasale Spraydose eingefüllt oder ein gelatineartiger Schwamm (SPONGOSTAN) damit getränkt.

### Beispiel 44

#### Nasale Komposition zur Behandlung der Rhinitis, der Lungenembolie oder zur Verbesserung der nasalen Resorption anderer Wirkstoffe

Bestandteile	Menge der Bestandteile	
5-Brom-1H-indol-3-carbonsäure-endo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl-ester	50 mg	
Benzalkoniumchlorid	0,1 mg	
NaCl (0,9% wäßrige Lösung)	0,83 ml	
Destilliertes Wasser	0,17 ml	65

Die erhaltene Lösung wird filtriert (z. B. durch ein 0,2-µm-Filter) und in eine nasale Spraydose eingefüllt oder ein gelatineartiger Schwamm (SPONGOSTAN) damit getränkt.

**In den Zusammensetzungen gemäß den Beispielen 39–44 können für die angegebenen Indikationen alle in den Beispielen 1–38 aufgeführten Wirkstoffe verwendet werden.**

Gemäß der vorliegenden Erfindung werden Verbindungen der Formel I hergestellt, die in pharmazeutisch annehmbarer Form, beispielsweise in der Form der freien Basen oder in Form von pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen zur Verwendung als Pharmazeutika, insbesondere aufgrund ihrer Verwendung als 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten, zur Behandlung solcher Krankheiten eingesetzt werden können, wo die Blockierung von 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren eine günstige Wirkung erwarten läßt, beispielsweise als Mittel gegen den Schmerz, insbesondere Antimigränemittel, als Antiarrhythmika, als Mittel gegen durch Serotonin hervorgerufene gastrointestinale Motilität und Sekretion und als Mittel zur Beschleunigung der Magenentleerung, ferner aber auch zur Behandlung von Angstzuständen, von psychiatrischen Störungen wie sozialen Entzugserscheinungen, manisch-depressiven Psychosen, Psychosen und anderen in Verbindung mit Streß stehenden Krankheiten, Störungen des Wachzustandes wie geriatrischen Krankheitsbildern, zur Behandlung der Rhinitis, der Lungenembolie, zur Verbesserung der nasalen Resorption anderer Wirkstoffe sowie zur Hemmung von durch Krebsbehandlung mit Cytostatika z. B. mit Cisplatin hervorgerufenen Erbrechen.

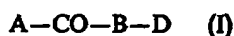
Die bevorzugte Verwendung liegt auf dem Gebiet der Mittel zur Bekämpfung des Schmerzes, insbesondere von Migräne, als Antiarrhythmika, zur Behandlung von gastrointestinalen Störungen wie Magensekretionsstörungen, Gastritis, Ulkuserkrankung, Dyskinesie der Gallenwege, spastischem Colon, Reizdarm, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Carzinoidsyndrom sowie Diarrhöen unterschiedlicher Genese (z. B. bakteriell bedingten Diarrhöen, cholangene Diarrhöe, psychogene Diarrhöe), sowie zur Verbesserung der Magenentleerung, zur Behandlung von gastroduodenalen und gastroesophagealen Refluxen, von Oesophagusmotilitätsstörungen, Achalasie, Hiatushernien, Cardiainsuffizienz, Hypotonie des Magens, Pylorushyperplasie, paralytischem Ileus, Morbus Hirschsprung, ferner von Angstzuständen, von psychiatrischen Störungen, ferner der Rhinitis, der Lungenembolie und zur Verbesserung der nasalen Resorption anderer Wirkstoffe z. B. von Peptiden, wobei zur Behandlung der Rhinitis, der Lungenembolie und zur Verbesserung der nasalen Resorption anderer Wirkstoffe die Verbindungen nasal in einer zur nasalen Verabreichung geeigneten galenischen Form erfolgt.

Ganz besonders bevorzugt ist die Verwendung zur Hemmung einer durch Cytostatika, insbesondere durch Cis-Platin hervorgerufenen Emesis.

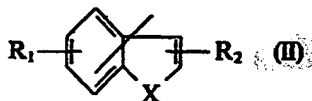
Die Verbindungen gemäß der Erfindung können in Form der freien Basen oder in Form von pharmazeutisch annehmbaren Salzen, beispielsweise geeigneten Säureadditionssalzen und quaternären Ammoniumsalzen, verabreicht werden. Solche Salze besitzen größenordnungsmäßig die gleiche Wirkung wie die freien Basen. Die vorliegende Erfindung betrifft dementsprechend auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel I, ein Säureadditionssalz hiervon oder ein quaternäres Ammoniumsalz davon, zusammen mit einem pharmazeutischen Träger oder Verdünnungsmittel enthält. Solche Zusammensetzungen können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden und können beispielsweise in Form von Lösungen oder Tabletten oder den beschriebenen nasalen Formen verabreicht werden.

## Patentansprüche

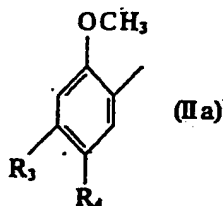
### 1. Verbindungen der Formel



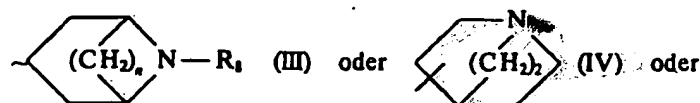
**worin A eine Gruppe der Formel**



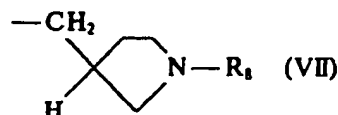
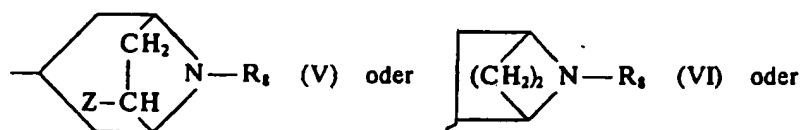
oder der Formel



bedeutet, worin  $X, R_1, R_2, R_3, R_4$  und  $B$  die unten angegebenen Bedeutungen besitzen und  $D$  unter den folgenden Gruppen ausgewählt sein kann



(Bindung in 3 oder 4)



Verbdg.	A = II		Gruppe der Formel		R <sub>1</sub>	Konfig.
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	B		
1	5-Br	H	NH	3 O	III n = 2	CH <sub>3</sub> ENDO
2 (+)	H	H	NH	3 O	IV Bindg. in 3	- -
3	H	2-Me	NH	3 NH	IV Bindg. in 3	- -
4	H	H	NH	3 O	III n = 2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ENDO
5	H	H	NH	4 NH	IV Bindg. in 3	- -
6	H	H	S	3 NH	IV Bindg. in 3	- -
7	H	H	NMe	3 NH	IV Bindg. in 3	- -
8	H	H	NH	3 NH	IV Bindg. in 3	- -
9	H	H	NH	3 O	IV Bindg. in 4	- -
10	H	2-Isoprop.	S	3 O	III n = 2	CH <sub>3</sub> ENDO
11	METHIODID DER VERBINDUNG No. 10					
12 (-)	H	H	NH	3 O	IV Bindg. in 3	- -
13	H	2-Me	NH	3 O	III n = 3	H ENDO
14	H	2-Cl	NH	3 O	III n = 2	CH <sub>3</sub> ENDO
15	H	2-Cl	NH	3 O	III n = 3	H ENDO
16	5-OH	H	NH	3 O	III n = 2	CH <sub>3</sub> ENDO
17	H	H	NH	3 O	III n = 3	CH <sub>3</sub> EXO
18	H	H	S	3 O	III n = 3	CH <sub>3</sub> ENDO
19	H	H	NH	2 O	III n = 3	CH <sub>3</sub> ENDO
20	H	H	NH	7 O	III n = 3	CH <sub>3</sub> ENDO
21	H	H	NH	3 NH	III n = 3	CH <sub>3</sub> EXO
22	H	H	NH	6 O	III n = 3	CH <sub>3</sub> ENDO
23	H	2-CH <sub>3</sub>	S	3 O	III n = 2	CH <sub>3</sub> ENDO
24	H	2-CH <sub>3</sub>	S	3 O	III n = 3	CH <sub>3</sub> ENDO
25	H	H	S	3 O	III n = 2	CH <sub>3</sub> ENDO
26	5-F	H	NH	3 O	III n = 2	CH <sub>3</sub> ENDO
27	H	H	NH	3 O	VI	CH <sub>3</sub> EXO
28 (+)	5-F	H	NH	3 O	V Z = OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> ENDO
29	H	H	NH	4 O	V Z = OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> ENDO
30	H	H	S	3 O	VII	CH <sub>3</sub> -
31 (+)	H	H	NH	3 O	V Z = OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> ENDO
32 (-)	H	H	NH	3 O	V Z = OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> ENDO
33	6-OCH <sub>3</sub>	H	S	3 O	VII	CH <sub>3</sub> -
34	H	H	O	3 O	III n = 2	CH <sub>3</sub> ENDO

Verbdg.	A = Ha		Gruppe der Formel				R <sub>6</sub>	Konfig.
	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X	B				
35	NHCH <sub>3</sub>	H	-	-	O	III n = 3	H	
36	NHCH <sub>3</sub>	J	-	-	O	III n = 3	H	
37	NH <sub>2</sub>	H	-	-	O	III n = 3	H	
38	NH <sub>2</sub>	J	-	-	O	III n = 3	H	

sowie deren Säureadditionssalze oder quaternären Ammoniumsalze.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 als auch deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen gekennzeichnet durch Umsetzung einer entsprechenden Verbindung der Formel VIII,



worin A obige Bedeutung besitzt, oder eines reaktiven Derivates hiervon, oder eines Vorläufers der Säure oder des Derivates mit einer geeigneten Verbindung der Formel IX,



worin B und D obige Bedeutung besitzen, oder eines Vorläufers dieser Verbindung, und Gewinnung der erhaltenen Verbindungen der Formel I als Basen oder in Form von deren Säureadditionssalzen oder quaternären Ammoniumsalzen.

3. Therapeutische Zusammensetzung enthaltend Verbindungen gemäß Anspruch 1.

4. Therapeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 3 zur Verwendung gegen Schmerz, insbesondere zur Behandlung der Migräne, als Antiarrhythmikum sowie zur Behandlung von gastrointestinalen Störungen wie Magensekretionsstörungen, Gastritis, Ulkuskrankheit, Dyskinesie der Gallenwege, spastischem Colon, Reizdarm, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Carzinoidsyndrom sowie Diarrhöen unterschiedlicher Genese (z. B. bakteriell bedingten Diarrhöen, chologene Diarrhöe, psychogene Diarrhöe) und zur Verbesserung der Magenentleerung, zur Behandlung von gastroduodenalen und gastroesophagalen Refluxen, von Oesophagusmotilitätsstörungen, Achalasie, Hiatushernien, Cardiainsuffizienz, Hypotonie des Magens, Pylorushyperplasie, paralytischem Ileus, Morbus Hirschsprung, ferner zur Behandlung von Angstzuständen, von psychiatrischen Störungen wie sozialen Entzugserscheinungen, manisch-depressiven Psychosen, Psychosen und anderen in Verbindung mit Streß stehenden Krankheiten, Störungen des Wachheitszustandes wie geriatrischen Krankheitsbildern, ferner zur Behandlung der Rhinitis, der Lungenembolie und zur Behandlung der nasalen Resorption anderer Wirkstoffe z. B. von Peptiden sowie der Hemmung einer durch Cytostatika hervorgerufenen Emesis.

5. Eine nasale Verabreichungsform dadurch gekennzeichnet, daß diese Verbindungen der Formel I sowie deren Säureadditionssalze und quaternären Ammoniumsalze, ein Konservierungsmittel sowie ein flüssiges Verdünnungsmittel oder einen zu Anwendung auf der Nasenschleimhaut geeigneten Träger enthält.

6. Eine nasale Verabreichungsform gemäß Anspruch 5 zur Anwendung gegen Rhinitis und Lungenembolie und zur Verbesserung der nasalen Resorption anderer Wirkstoffe beispielsweise Peptiden.

7. Ein Applikator zur Verabreichung einer Verabreichungsform gemäß Anspruch 5.